



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 381**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06380229 .2**

96 Fecha de presentación : **17.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1891960**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54

Título: **Formulación farmacéutica para el tratamiento de afecciones en la piel.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.03.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.03.2010**

73

Titular/es: **KLEVER MODE, S.L.**  
**Francisco José Arroyo, 11**  
**28042 Madrid, ES**

72

Inventor/es: **Rossell Barranco, Enrique**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

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 farmacéutica para el tratamiento de afecciones en la piel.

5 **Campo de la invención**

La presente invención pertenece al área de desarrollo de una fórmula farmacéutica de uso tópico que pretende tratar enfermedades en la piel, principalmente para usarse en el tratamiento sintomático de psoriasis.

10 **Estado de la técnica anterior a la invención**

La psoriasis es una enfermedad crónica en la piel caracterizada por la aparición de placas escamosas eritemáticas, que aunque puede afectar a cualquier sitio en la piel, afecta preferiblemente el cuero cabelludo, codos, rodillas, región lumbosacra, uñas etc... Esta enfermedad afecta aproximadamente a un porcentaje entre el 0,05 y 4,8% de la población mundial. Esta es una condición origen multifactorial pero con una base genética y una significativa participación inmunológica del aparato digestivo, aunque su causa se desconoce.

La alteración principal y más evidente causada por la psoriasis es la hiperproliferación celular epidérmica. En condiciones normales, las células emplazadas en el estrato basal de la epidermis se dividen por mitosis, dando lugar a dos nuevas células, que continúan madurando y ascendiendo a estratos superiores hasta llegar al estrato córneo donde se completa su proceso de queratinización. Después de aproximadamente veinte y ocho días a partir de su nacimiento en el estrato basal, mueren y se desprenden en la piel, despegándose. La piel psoriásica se caracteriza por que este ciclo de crecimiento descrito anteriormente, se completa en tan solo 4 días. De esta manera, los queratinocitos se acumulan y la piel vuelve hiperplástica. Clínicamente esta condición se manifiesta por placas gruesas con abundantes costras. Los factores que estimulan esta respuesta epidérmica se investigan constantemente. Aunque existe una compleja interrelación entre células epidérmicas y dérmicas con la liberación de múltiples citocinas, neuropéptidos y otras sustancias que participan en el proceso de inflamación, parece que la célula más importante y quizás el factor desencadenante que activa la hiperproliferación de los queratinocitos es el linfocito T.

Algunos haplotipos del sistema principal de histocompatibilidad (HLA), han sido relacionados con la psoriasis, principalmente el HLA-Cw6. Recientemente, se reportó el hallazgo de un gen de susceptibilidad para la psoriasis familiar. El gen se emplaza en el extremo distal del brazo largo del cromosoma 17. Se han estudiado grandes grupos de gemelos, en los que al lo menos uno de los dos padecía de psoriasis, encontrándose que en las parejas dicigóticas, la concordancia de la enfermedad es del 23% mientras que en los gemelos monocigóticos es del 70%. Como la concordancia en los gemelos monocigóticos no es del 100%, como debería ocurrir en el caso de una enfermedad de origen genético, es evidente que existe una contribución importante de factores ambientales. En el caso de psoriasis en gotas, se ha demostrado la importancia de la participación del *Streptococcus pyogenes*.

Existen personas afectadas que expresan lo que se ha denominado *fenómeno de Köebner*, que consiste en desarrollar una placa de psoriasis después de haber sufrido un trauma en la piel (tal como un rasguño o una abrasión) sobre el área dañada, y exhibiendo la misma morfología.

Múltiples fármacos de uso farmacéutico se han asociado a la exacerbación de psoriasis, concretamente el litio, pero también los beta-bloqueadores antipalúdicos o la supresión corticostecoidea. La adicción a la nicotina, el alcoholismo y el estrés entre otros factores, también pueden modificar la severidad de la enfermedad, aunque esto no se ha demostrado totalmente.

El tratamiento de psoriasis puede considerarse un arte. Existen pocas condiciones para la que se han descrito tantas opciones terapéuticas. Esta pluralidad de fármacos de uso farmacéutico y/o opciones terapéuticas, de alguna manera, pueden considerarse beneficiosas ya que permite la individualización de cada tratamiento sabiendo que existen otros agentes que pueden usarse en caso de ineficacia o efectos secundarios. Por otro lado, también es indicativo de la inexistencia de un agente o método terapéutico infalible o, al menos, útil para la mayoría de las personas afectadas.

Cuando las personas afectadas solo sufren unas pocas lesiones, psoriasis moderada, el tratamiento aconsejado debe basarse en agentes tópicos. Los mejores agentes conocidos son el alquitrán de hulla, la antralina, los corticosteroides tópicos, el calcipotriol, los queratinocitos, la fototerapia con radiación ultravioleta B, la fotoquimiometría (psoraleno), los corticosteroides sistémicos, el metotrexato, la ciclosporina y el etretinato o acitretin, ambos retinoides sintéticos.

Entre los corticosteroides tópicos, el propionato de clobetasol en combinación con otros ingredientes activos se ha usado ampliamente en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de psoriasis y otras enfermedades en la piel. Por ejemplo, el documento EP 1 473 300 describe una combinación de propionato de clobetasol-17 y un derivado de hidroxilo de progesterona para tratar la psoriasis. Sin embargo, no se ha encontrado ningún documento que describa o sugiera la composición farmacéutica instantánea, que también comprenda minoxidil como vasodilatador periférico.

**Descripción de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica y a su uso en el tratamiento de enfermedades en la piel, preferiblemente en el tratamiento sintomático de psoriasis.

La psoriasis es una condición que afecta a ambos sexos por igual. La incidencia de psoriasis es más baja en menores de 40 años, aunque el riesgo de psoriasis artropática y psoriasis en varios miembros de la misma familia es mayor en este grupo etario (psoriasis tipo I), en comparación con quienes comienzan después de los 40 años.

La lesión característica de psoriasis es la placa escamosa eritemática. La costra es blanca y firmemente adherida a la placa; sangra si se retira de la piel subyacente. En raras ocasiones, es tan abundante que puede parecerse a las conchas de las ostras o a la corteza de los árboles (psoriasis ostraícea o rupiácea, respectivamente). Dependiendo de la topografía, algunas lesiones pueden ser eritrémicas y sin escama (tal como en pliegues de piel, cara y membranas mucosas). Las placas pueden ser de tamaños y formas variables pero, generalmente, sirven para facilitar la identificación de la enfermedad. La mayoría de las personas afectadas no reportan síntomas, pero algunos sufren de prurito sobre las lesiones.

Aunque la condición aparece preferiblemente sobre el cuero cabelludo, codos, rodillas, lado anterior de las piernas, región lumbosacra, palmas de las manos, plantas de los pies y uñas, puede afectar cualquier sitio de la piel. La participación de la mucosa oral o genital ocurre en aproximadamente el 10% de los casos. En la boca, las lesiones son usualmente indistinguibles de la geografía de la lengua. En los genitales, las personas afectadas pueden presentar placas escamosas eritemáticas o manchas eritemáticas sin costras, e incluso exulceraciones.

Un grupo de personas afectadas, generalmente adolescentes o adultos jóvenes, puede experimentar un comienzo agudo de la enfermedad, con unas apariciones repentinas de múltiples lesiones pequeñas (más pequeñas que 1 cm), diseminadas por el cuerpo. Este cuadro clínico se denomina psoriasis en gotas y con frecuencia se asocia con una infección estreptocócica reciente.

Algunos pacientes pueden presentar cuadros sintomáticos muy severos de psoriasis, acompañados con fiebre, agudo ataque general frecuentemente con artropatía asociada. Uno de estos cuadros clínicos es la eritrodermia psoriásica, en la que el 100% de la superficie corporal está afectada por lesiones que por lo general son más eritematosas que escamosas. Otro cuadro severo es la psoriasis pustulosa en la que además de algunas placas de psoriasis o eritrodermia, existen lesiones pustulosas.

Hasta el 15% de los pacientes están afectados en una o más articulaciones (psoriasis artropática). Las formas clínicas más frecuentes son: oligoartritis asimétrica (70% de los casos), interfalángica distal, artritis mutilante, poliartritis simétrica y la forma espinal (axial).

Generalmente, estos cuadros clínicos aparecen una vez que la psoriasis se ha diagnosticado firmemente, aunque la artropatía puede preceder a la dermatosis.

En general, existe una correlación entre la severidad de psoriasis y el desarrollo de artritis psoriásica. En el 97% de los casos, este hecho reumatoide es negativo.

Las uñas se afectan frecuentemente siendo las alteraciones más comunes la presencia de depresiones puntiformes de la lámina ungüeal (edema con fovea), onicolisis, hiperqueratosis subungüeal, eritema de la cama ungüeal y franca distrofia.

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica caracterizada por que contiene, al menos, los siguientes principios activos:

- clobetasolpropionato,
- minoxidil, y
- 11 alfa hidroxiprogesterona.

De acuerdo con una realización preferida, dichos principios activos se presentan en los siguientes intervalos de porcentajes con relación al peso total de la formulación:

- clobetasolpropionato: 0,05 - 5%,
- minoxidil: 0,05 - 7%, y
- 11 alfa hidroxiprogesterona: 0,05 - 12%.

## ES 2 334 381 T3

La distribución del intervalo preferido es como sigue:

- clobetasolpropionato: 0,1 - 2%,
- 5 - minoxidil: 0,1 - 5%, y
- 11 alfa hidroxiprogesterona: 0,1 - 10%.

10 De acuerdo con una realización particular, la formulación farmacéutica objeto de la presente invención también puede incluir, además de los principios activos, al menos un excipiente. Este excipiente se selecciona preferiblemente a partir de soluciones hidroalcohólicas, emulsiones O/W, emulsiones W/O, vaselinas, lanolinas, soluciones óleo calcáreas, soluciones celulósicas y combinaciones de las mismas. De acuerdo con lo descrito anteriormente, se entiende por emulsiones O/W emulsiones de aceite en agua mientras que las emulsiones W/O son emulsiones de agua en aceite. De  
15 esta manera, la formulación de la presente invención puede fabricarse en distintos tipos de excipientes, seleccionados a partir de los expuestos anteriormente.

De acuerdo con otra realización particular, la formulación farmacéutica también puede contener, al menos una vitamina y/o mineral.

20 Preferiblemente, las vitaminas se seleccionan a partir de vitamina D, vitamina E, vitamina F, vitamina H, vitamina A, complejo B y combinaciones de las mismas. También, de manera preferida, los minerales se seleccionan a partir de calcio, cobre, yodo, magnesio y combinaciones de los mismos.

25 De acuerdo con la particular realización preferida de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende clobetasolpropionato, minoxidil, 11 alfa hidroxiprogesterona, propilenglicol, agua destilada y alcohol. De acuerdo con esta realización particular, la formulación farmacéutica comprende preferiblemente 0,15 g de clobetasolpropionato, 1 g de minoxidil, 0,75 g de 11 alfa hidroxiprogesterona, 10 ml de propilenglicol, 20 ml de agua destilada y 70 ml de alcohol.

30 El modus operandi de la formulación en las diversas presentaciones, se describe en las formas de descripción farmacéutica o farmacopea, que describen cómo preparar los excipientes para añadir los principios activos, vitaminas y minerales necesarios.

35 La formulación farmacéutica de la presente invención, puede presentarse en diferentes formas galénicas. Preferiblemente, la forma galénica será seleccionada a partir de loción, emulsión, crema, gel, champú, linimento, polvo, soluciones, y combinaciones de las mismas.

Además, la presente invención también se refiere al uso de la formulación farmacéutica en tratamientos para enfermedades en la piel, preferiblemente, en el tratamiento sintomático de psoriasis.

La acción farmacológica de los principios activos de la presente invención es principalmente un vasodilatador periférico, acción principal del minoxidil, acción anti-inflamatoria corticoidal debido al propionato de clobetasol y la acción hormonal sobre el área afectada producida por la 11 alfa hidroxilprogesterona.

45 La progesterona, es una hormona esteroidea, un compuesto que tiene el mismo núcleo químico que las hormonas estrogénicas femeninas y las hormonas androgénicas masculinas, así como el colesterol y las hormonas esteroideas suprarrenales. Las sustancias que limitan la acción de la progesterona se denominan algunas veces agentes progestágenos y se utilizan junto con estrógenos sintéticos como contraceptivos orales y como terapia de sustitución hormonal en mujeres posmenopáusicas.

La 11 alfa hidroxilprogesterona diclorhidrato (DCI), de acuerdo con su farmacología, se usa además como un progestagénico como se indica en el párrafo anterior, por sus propiedades antiandrogénicas en la reducción de producción sebácea en pacientes que sufren de seborrea y alopecia, esta propiedad de la 11 alfa hidroxilprogesterona se aplica a  
55 pacientes que sufren de psoriasis, ya que reduce la grasa en el área afectada mientras permite que los demás principios activos actúen sobre la condición. La seborrea, es una condición de las glándulas sebáceas en la piel, caracterizada por el incremento y alteración de la secreción sebácea (material grasiento producido por estas glándulas).

El mecanismo por el que la formulación de la presente invención ejerce su acción se basa, entre otros, en su efecto vasodilatador (aumento del flujo sanguíneo) eliminando, de este modo, las toxinas producidas por las patologías psoriásicas, que tienen un antecedente digestivo de origen degenerativo.

Existen algunas contraindicaciones que tienen que considerarse, tal como la hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación de la presente invención. Tampoco está indicado durante el embarazo o la lactancia, así como para menores de 16 años. En estos pacientes es conveniente realizar controles clínicos periódicos.

65 El tratamiento asintomático de psoriasis con la formulación farmacéutica de la presente invención no debe durar más de 15 días consecutivos, aunque es posible reanudar el tratamiento tras un descanso de 7 días de descanso del

mismo. La formulación farmacéutica en cualquiera de sus posibles formas galénicas, debe ser aplicada sobre el área afectada una vez al día (evitando el contacto con áreas erosionadas en la piel, lesiones, membranas mucosas y ojos). Si el paciente tiene muchas áreas afectadas, es conveniente aplicar la formulación en una o dos áreas a la vez, y cuando estas mejoren, aplicar en las otras áreas (siempre recomendando la aplicación en zonas de dos en dos). No se recomienda la aplicación en todas las áreas afectadas a la vez.

Una vez que hayan mejorado los síntomas tras la aplicación de la formulación farmacéutica de la presente invención, es conveniente descansar hasta que los síntomas aparezcan nuevamente.

Tras los ensayos clínicos realizados, puede concluirse que la eficacia de la formulación farmacéutica de la presente invención es notable, especialmente, como se muestra en el ejemplo 2, para el tratamiento de psoriasis. Sus propiedades de inocuidad y rápida actuación son destacables, apareciendo los primeros resultados durante los dos primeros días de uso. Estos ensayos clínicos muestran que la formulación farmacéutica retarda el crecimiento acelerado de las células en la piel, así como de su capacidad para eliminar el resto de anomalías concurrentes en casos de psoriasis común. También es notable que el tratamiento con la formulación de la presente invención no haya provocado cambios del color en la piel de ningún paciente, por lo tanto, resulta apropiada para su uso facial o en cualquier otra área visible del cuerpo. También, otros efectos secundarios que han aparecido son de escasa relevancia como muestra el ejemplo 2. La conveniencia de uso de la formulación y la necesidad de muy poca cantidad para producir mejoras en una gran área afectada, hacen muy ventajoso el tratamiento con la formulación farmacéutica de la presente invención.

## Ejemplos

El siguiente ejemplo de realización de la presente invención pretende describir, sin que este pueda ser considerado limitante, el ámbito de dicha invención.

### Ejemplo 1

#### *Preparación de la formulación farmacéutica para tratar enfermedades en la piel*

En primer lugar, se introducen 20 ml de agua destilada en un recipiente. Se pesan 0,15 g de clobetasolpropionato y 0,75 g de 11 alfa hidroxiprogesterona y se añaden en el recipiente que contiene agua destilada y se introduce un agitador hasta alcanzar una dispersión completa.

La segunda etapa implica introducir 70 ml de alcohol en un recipiente y pesar 1 g de minoxidil que se añade en el recipiente que contiene el soluto de alcohol, después un agitador magnético se introduce hasta alcanzar una dispersión completa. La próxima etapa es añadir 10 ml de propilenglicol.

En la última etapa el contenido del primer recipiente (primera etapa) se transfiere al recipiente de la segunda etapa, manteniendo la agitación hasta alcanzar la transparencia.

### Ejemplo 2

#### *Aplicación de la formulación farmacéutica obtenida en el ejemplo 1 en pacientes con psoriasis*

Se ha utilizado la formulación preparada en el ejemplo 1 en pacientes con psoriasis. Los criterios de selección para dichos pacientes, quienes se han sometido al tratamiento de manera voluntaria, son:

- pacientes afectados con psoriasis común.
- edades entre 18 y 65 años (varones y mujeres).
- más del 20% de superficie corporal afectadas por la condición.
- no haber recibido ningún tipo de tratamiento general al menos un mes antes del tratamiento con la formulación farmacéutica de la presente invención.
- no haber recibido ningún tipo de tratamiento, (incluyendo tratamientos preventivos) en las áreas afectadas al menos durante una semana antes del tratamiento con la formulación farmacéutica de la presente invención.

De acuerdo con estos criterios de selección, la eficacia de la formulación descrita en el ejemplo 1 se manifiesta de manera evidente, en unos pocos días después de iniciar el tratamiento, entre 2 y 4 días. La proporción de eficacia obtenida es del 97%. Únicamente el 4,2% de pacientes tratados sufrieron algún efecto secundario, siendo estos irrelevantes.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n farmac3utica **caracterizada** por que incluye, al menos, los siguientes principios activos:

- clobetasolpropionato,
- minoxidil, y
- 11 alfa hidroxiprogesterona.

2. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con la reivindicaci3n 1, **caracterizada** por que dichos principios activos se presentan a los siguientes intervalos de porcentajes con relaci3n al peso total de la formulaci3n:

- clobetasolpropionato: 0,05 - 5%,
- minoxidil: 0,05 - 7%, y
- 11 alfa hidroxiprogesterona: 0,05 - 12%

3. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con la reivindicaci3n 2, **caracterizada** por que dichos principios activos se presentan a los siguientes intervalos de porcentajes con relaci3n al peso total de la formulaci3n:

- clobetasolpropionato: 0,1 - 2%,
- minoxidil: 0,1 - 5%, y
- 11 alfa hidroxiprogesterona: 0,1 - 10%.

4. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por que adem3s contiene, al menos un excipiente.

5. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con la reivindicaci3n 4, **caracterizada** por que dicho excipiente se selecciona a partir de soluciones hidroalcoh3licas, emulsiones O/W, emulsiones W/O, vaselinas, lanolinas, soluciones 3leo calc3reas, soluciones celul3sicas y combinaciones de las mismas.

6. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** por que adem3s contiene, al menos una vitamina y/o mineral.

7. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con la reivindicaci3n 6, **caracterizada** por que dichas vitaminas se seleccionan a partir de vitamina D, vitamina E, vitamina F, vitamina H, vitamina A, complejo B y combinaciones de las mismas.

8. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con la reivindicaci3n 6, **caracterizada** por que dichos minerales se seleccionan a partir de calcio, cobre, yodo, magnesio y combinaciones de los mismos.

9. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por que incluye clobetasolpropionato, minoxidil, 11 alfa hidroxiprogesterona, propilenglicol, agua destilada y alcohol.

10. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con la reivindicaci3n 9, **caracterizada** por que incluye 0,15 g de clobetasolpropionato, 1 g de minoxidil, 0,75 g de 11 alfa hidroxiprogesterona, 10 ml de propilenglicol, 20 ml de agua destilada y 70 ml de alcohol.

11. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por que puede presentarse en forma gal3nica seleccionada a partir de loci3n, emulsi3n, crema, gel, champ3, linimento, polvo, soluciones, y combinaciones de las mismas.

12. Formulaci3n farmac3utica descrita en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en tratamientos de enfermedades en la piel.

13. Formulaci3n farmac3utica de acuerdo con la reivindicaci3n 12 para uso en el tratamiento de psoriasis.