

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252722- -00000-0000

Fecha: 2013-10-24 14:55:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

Industri

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES TÓPICAS DE TIPO SUSPENSIÓN QUE
COMPRENDEN DEPSIPÉPTIDO CÍCLICO

SOLICITANTE: Novartis AG.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 23 de Octubre de 2013

P2013/000169



No. 13-252722- -00000-0000

Fecha: 2013-10-24 14:55:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000169

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **NOVARTIS AG**Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: Claire HAUGDirección: Postfach, CH-4002 Basel SuizaNacionalidad o Domicilio: Francesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2012/051946Fecha Abril 18, 2012Publicación Internacional No. WO 2012/143868 A1Fecha Octubre 26, 2012

6

Título (54) **FORMULACIONES TÓPICAS DE TIPO SUSPENSIÓN QUE
COMPRENDEN DEPSIPÉPTIDO CÍCLICO**Clasificación Internacional (51) A61K 9/06, A61K 38/15, A61K 47/06, A61K 47/14,
A61K 9/00, A61P 17/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 20, 2011

(31) Número de
Solicitud

61/477,297

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



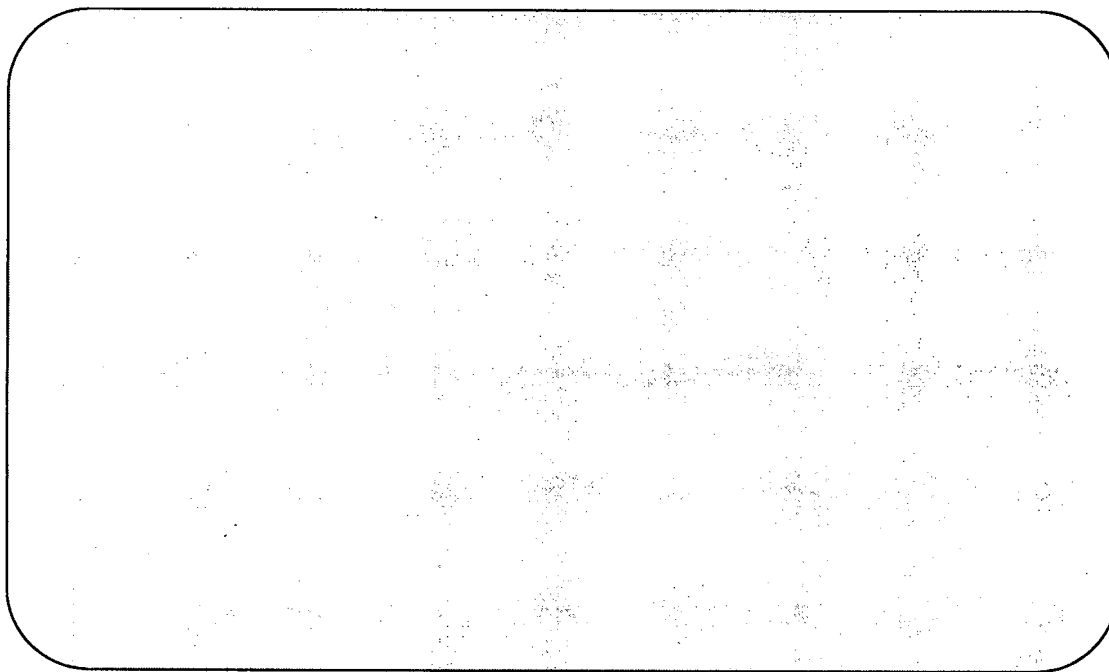
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

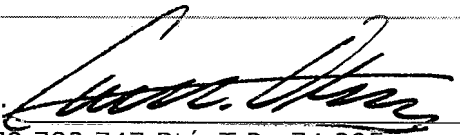


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

5

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 107415
		Bogotá D.C., Octubre 23 de 2013 - 16:31:55

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS	NI 830.122.870
--	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	522591171	23/10/2013	8.388.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252722- -00000-0000

Fecha: 2013-10-24 14:55:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 10 / 24 AAAA MM DD	Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-252722	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El CD Anexo contiene un total de 7 Archivos.
7 en formato pdf, los cuales fueron
procesados.

griselda.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



PI02-F06 (2009-11-18)

No. 13-252722- -00000-0000

Fecha: 2013-10-24 14:55:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3



OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000169

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Claire HAUG

Dirección: Postfach, CH-4002 Basel Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Francesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2012/051946

Fecha Abril 18, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/143868 A1

Fecha Octubre 26, 2012

6

Título (54) **FORMULACIONES TÓPICAS DE TIPO SUSPENSIÓN QUE
COMPRENDEN DEPSIPÉPTIDO CÍCLICO**

Clasificación Internacional (51) A61K 9/06, A61K 38/15, A61K 47/06, A61K 47/14,
A61K 9/00, A61P 17/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 20, 2011

(31) Número de
Solicitud

61/477,297

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____



ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City, Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Conz

Pascal Traub

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Stahelin*

3. in his/her function as *Off. Reg.*

4. and certified by the seal of the *Gericht*

Certified *03. Aug. 2006*

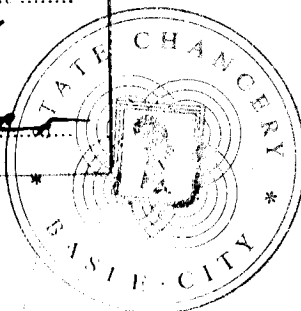
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2091/18584*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from HAUG, Claire to Novartis Pharma AG, dated 03 April 2012 (03.04.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from Novartis Pharma AG to NOVARTIS AG, dated 11 April 2012 (11.04.2012)



(51) International Patent Classification:

A61K 9/06 (2006.01) *A61K 47/14* (2006.01)
A61K 38/15 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2012/051946

(22) International Filing Date:

18 April 2012 (18.04.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/477,297 20 April 2011 (20.04.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NO-VARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **HAUG, Claire** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agent: **VON SPRECHER, Georg**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

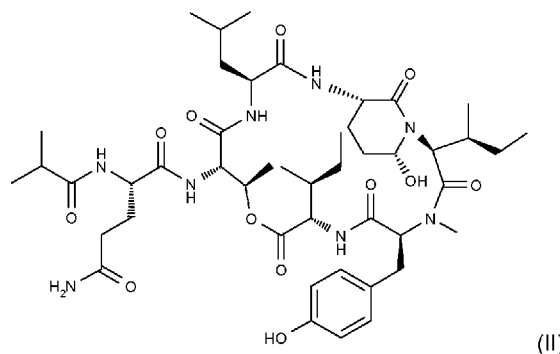
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SUSPENSION TYPE TOPICAL FORMULATIONS COMPRISING CYCLIC DEPSIPEPTIDE



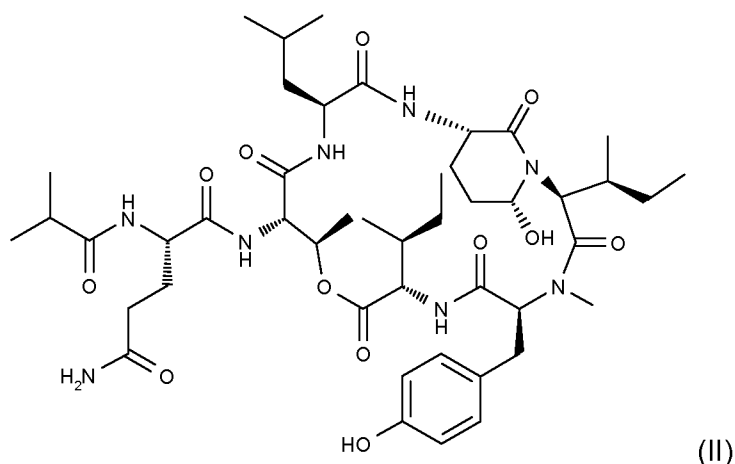
(II)

(57) Abstract: The invention relates to novel topical pharmaceutical compositions in which the active agent is a cyclic depsipeptide of formula (II) and to methods for manufacturing such compositions. The application discloses in particular hydrophobic ointments comprising a hydrophobic base and a consistency agent, preferably isopropyl myristate

Suspension Type Topical Formulations Comprising Cyclic Depsipeptide

Field of the Invention

- 5 The present invention relates to novel topical pharmaceutical compositions in which the active agent is a cyclic depsipeptide of formula (II)



and to methods for manufacturing such compositions.

10

Background of the Invention

- The cyclic depsipeptide of formula (II) is useful for the treatment and prevention of inflammatory and/or hyperproliferative and pruritic skin diseases such as atopic dermatitis, psoriasis, pustular psoriasis, rosacea, keloids, hypertrophic scars, acne, Netherton's syndrome or other pruritic dermatoses such as prurigo nodularis, unspecified itch of the elderly as well as other diseases with epithelial barrier dysfunction such as aged skin.
- 15

The compound of formula (II) is described in international patent application WO2009024527.

20

It is desirable to identify compositions, and uses of these compositions that may improve efficiency, bioavailability, stability and/or acceptance by the patient.

These objectives are achieved by providing a composition as described herein, by providing the composition for use in diseases, particular for the treatment of dermatological diseases, as described herein and by providing a process to produce the composition as described herein.

25

Further aspects of the invention are disclosed in the specification and independent claims, preferred embodiments are disclosed in the specification and the dependent claims.

Detailed description of the Invention

5

The compound of formula (II) presents highly specific difficulties in relation to topical administration and topical galenic compositions, in particular, includei particular stability problems.

10

The compound of formula (II) shows only moderate solubility in water and aqueous buffers and low solubility in lipophilic excipients. In polar organic solvents, good solubility is observed. The compound of formula (II) has a tendency to degradation in a hydrophilic environment, such as water and polar organic solvents / co-solvents, and is subject to hydrolysis in the presence of water.

15

For the treatment and prevention of diseases mentioned above, a specific penetration and permeation profile is of advantage in order to achieve high concentration of the cyclic depsipeptide of formula (II) in the skin, while limiting permeation through the skin and thus lowering systemic exposure. These special requirements necessitate the development of a non-conventional dosage form.

20

In accordance with the present invention it has been found that stable pharmaceutical compositions comprising cyclic depsipeptide of formula (II) having suitable penetration and permeation profiles are obtained. Consequently, the risk of occurrence of potential undesirable side-effects and/or active agent decay upon storage is diminished and overall cost of therapy may be reduced.

25

Terms used in the specification have the following meanings:

30

"Active agent" as used herein means a cyclic depsipeptide of formula (II). "Active agent" is also intended to represent amorphous and crystalline forms such as polymorphs. "Active agent" is also intended to represent a solvate thereof, a pharmaceutical acceptable salt thereof and its mixtures. "Active agent" is also intended to represent material exhibiting specific solid state properties such as specific crystal forms and/or milled forms of the "Active agent", e.g. in micronized form.

35

"Solvate" as used herein means a crystal form of a compound which additionally contains one or more types of solvent molecules, e.g. ethyl acetate, acetonitrile, water,

isopropylacetate, in a stoichiometrically defined amount. Preferably, solvates contain one type of solvent molecule in the crystal lattice.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to the nontoxic acid or alkaline earth metal salts of the active agent. These salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of the compounds, or by separately reacting the base or acid functions with a suitable organic or inorganic acid or base, respectively. Representative salts include, but are not limited to, the following: acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, cyclopentanepropionate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemi-sulfate, heptanoate, hexanoate, fumarate, hydro-chloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methane-sulfonate, nicotinate, 2-naphth-alenesulfonate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylproionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, p-toluene-sulfonate, and undecanoate. Also, basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such agents as alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chloride, bromides, and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl, and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides, and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained. Basic addition salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of the compounds, or separately by reacting carboxylic acid moieties with a suitable base such as the hydroxide, carbonate or bicarbonate of a pharmaceutically acceptable metal cation or with ammonia, or an organic primary, secondary or tertiary amine. Pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, aluminum salts and the like, as well as nontoxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations, including, but not limited to ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethyl-amine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include diethylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine, pyridine, picoline, triethanolamine and the like and basic amino acids such as arginine, lysine and ornithine.

"Topical pharmaceutical composition" as used herein is known in the field (e.g. see European Pharmacopoeia, 6.3, 01/2009, 0132) and in the context of the present invention particularly refers to a composition of the suspension type. Such compositions comprise i) the active agent and ii) a matrix. The matrix (also referred to as "base") contains pharmaceutically

acceptable excipients and is adapted to a topical application. Further, compositions of the invention may be formulated as semi-solid including gels, patch, foam, tincture, solution, (lip) stick, or spray; each of them in the suspension type. Consequently, viscosities of the compositions of the invention may vary over a broad range; typically they are semi-solid or liquid, preferably semi-solid. Compositions of the suspension type are characterized in that the active agent is suspended in the matrix; preferably in the form of a "hydrophobic ointment".

As used herein, the term "subject" refers to an animal. Typically the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (e.g., humans, male or female), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

As used herein, the term "inhibit", "inhibition" or "inhibiting" refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

As used herein, the term "treat", "treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment "treat", "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (e.g., stabilization of a discernible symptom), physiologically, (e.g., stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

As used herein, a subject is "in need of" a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

As used herein, the term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations such as "comprises" or "comprising" as well as

the word “contain”, or variations such as “contains” or “containing”, will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

- 5 It is further understood that the various embodiments, preferences and ranges of this invention, as provided / disclosed in the specification and claims may be combined with other specified features to provide further embodiments.

10 In a first aspect, the present invention provides a topical pharmaceutical composition comprising a cyclic depsipeptide of formula (II), a hydrophobic matrix and a consistency agent. It is typically a suspension type composition.

The active agent has a tendency to degrade in hydrophilic environment such as water and polar organic solvents / co-solvents and is subject to hydrolysis in the presence of water.

15 It was found that topical pharmaceutical compositions comprising a cyclic depsipeptide of formula (II), a hydrophobic matrix and a consistency agent, allow the active agent to be formulated into stable compositions and allow for suitable penetration and permeation profile; especially in view of the fact that the active agent is suspended in the matrix and thus only a
20 small fraction of molecules is dissolved and available for penetration. By the use of a consistency agent it is possible to increase the level of the active agent to a pharmaceutically beneficial level in the skin without skin irritation. However, permeation of the active agent through the skin was very low, resulting in no systemic exposure or very low systemic exposure, thus minimizing the risk of side effects. Further, these compositions show good
25 physical and chemical stability. This aspect of the invention shall be explained in further detail below:

The active agent may be obtained according to the methods described in WO2009024527. Particularly suitable for the inventive compositions are active agents of the invention in
30 micronized form ($d_{90} < 20$ micrometer). The amount of active agent in the inventive composition may vary over a broad range, it is typically provided in an effective amount. An effective amount refers to an amount of the active agent which, when administered to a mammal (preferably a human), is sufficient to effect a treatment as defined below. Suitable amounts for the active agent may be determined by the skilled person in routine
35 experiments; typically they are in the range between 0.1 – 5 wt.%, preferably 0.5 – 2.0 wt.%, such as 0.5, 0.8 or 1.0 wt.%.

Hydrophobic matrix: According to this aspect of the invention, the matrix contains paraffines (hard, liquid, light liquid), vegetable oils, animal fats, synthetic glycerides, waxes, perflourcarbons, semiperflourcarbones and/or liquid polysiloxanes. Typically, the hydrophobic matrix can absorb only small amounts of water. Preferably, the hydrophobic matrix contains one or more types of hydrocarbons; preferably at least two types of hydrocarbons. It was found that such matrix disperses a high amount of active agent and produces a stable composition. Suitable hydrocarbons are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. Suitable hydrocarbons include solid and liquid hydrocarbons which may be linear and/or branched. Such hydrocarbons are known excipients for pharmaceutical compositions and are commercially available (e.g. as mixtures of individual components). Suitable hydrocarbons include "mineral oil", "petrolatum", "microcrystalline wax". A suitable hydrophobic matrix may contain up to 66 wt.% mineral oil, preferably 20 – 40 wt.% mineral oil. A suitable hydrophobic matrix may contain up to 98 wt.% petrolatum, preferably 40 - 60 wt.% petrolatum. A suitable hydrophobic matrix may contain up to 25 wt.% microcrystalline wax, preferably 5 - 20 wt.% microcrystalline wax. A suitable hydrophobic matrix may contain mineral oil and petrolatum in a ratio between 1:1 to 1:3, preferably 1:1.5 to 1:2.0. Further, a suitable hydrophobic matrix may contain mineral oil and microcrystalline wax in a ratio between 1:0.2 to 1:1, preferably 1:0.33 to 1:0.66.

Consistency agent: As used in the context of this invention, agents to modify consistency, also named consistency improver are known in the field. Appropriate compounds may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more of such agents may be used. Particularly suitable are consistency agents selected from the group consisting of saturated fatty acids and saturated fatty acid esters. Preferred are saturated C6 – C30 fatty acids, -esters; particularly preferred are C10 – C20 fatty acids, -esters. Further, linear fatty acids, -esters are preferred. For esters, C1 – C4 alkyl groups are preferred. Among these consistency agents, isopropyl myristate is particularly suitable. The amount of consistency agent in the inventive composition may vary over a broad range, it is typically provided in an effective amount. Suitable amounts of consistency agent may be determined by the skilled person in routine experiments; typically they are between 2.5 – 20 wt.%, preferably 2.5 – 10 wt.% of the total composition.

In one embodiment, the invention relates to a composition according to this aspect of the invention which contains no further excipients. Thus, the inventive composition only contains (i.e. consist of or essentially consists of) the active agent, one or more hydrocarbons and a

consistency agent. Such compositions are considered advantageous e.g. for simple manufacturing and/or for patient populations with increased skin irritation / allergic potential towards other excipients.

In a further embodiment, the invention relates to a composition according to this aspect of

5 the invention which contains one or more additional excipients. Such excipients are known in the field and may be readily identified by the skilled person. Suitable excipients may be selected from the group consisting of antioxidants, gelling agents, pH adjusting agents / buffers, penetration enhancers, preservatives, (co-)solvents and stabilizers. Such excipients are known in the field, commercially available and may be identified in standard textbooks,
10 such as the Handbook of Pharmaceutical Excipients by R.C. Rowe et al. Such compositions are advantageous to specifically adapt to manufacturers or patients needs and thus improve product properties (like shelf life or patient compliance). Suitable further excipients are explained below:

15 Antioxidants are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more antioxidants may be used. It was found that the antioxidant stabilizes the agent of the invention. Preferably, the antioxidant is selected from the group consisting of phenole derivatives (e.g. butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA)); ascorbic acid derivatives (e.g.
20 ascorbic acid, ascorbyl palmitate), tocopherol derivatives (e. g. Vitamin E, Vitamin E TPGS), bisulfite derivatives (Na bisulfite, Na meta bisulfite) and thio urea. More preferably, is selected from the group consisting of butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA), alpha tocopherol, ascorbic acid or a mixture of thereof. Particularly preferably, the antioxidant is BHT. A suitable composition may contain up to 2 wt.%
25 antioxidant, preferably 0.005 – 0.5 wt.%.

Gelling agents are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more gelling agents may be used. Gelling agents are included in the compositions of this invention
30 to adjust viscosity. Gelling agents that are suitable for lipophilic formulations, e.g. aerosil, polyethylen, and aluminum soap. A suitable composition may contain up to 10 wt.% gelling agent, preferably 0.02 to 2 wt.%.

Agents to adjust the pH or to provide a pH buffer are known in the field. Appropriate buffers
35 may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more of such buffers may be used. A suitable

composition may contain such buffers to adjust the pH of the inventive composition in the range of 4 – 8, preferably 5 – 7, such as 6.5.

Penetration enhancers are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more preservatives may be used. As used herein, the term “penetration enhancer” refers to a substance that enhances, i.e. improves, the penetration of the active agent when administered topically, (epicutaneously), to the skin or mucosa, e.g. to skin. A wide range of penetration enhancers may be used. Suitable penetration enhancers can for example be selected from the group consisting of:

- alcohols such as ethanol, 2-propanol, propylene glycol, oleyl alcohol, linolenyl alcohol;
- fatty acid ester such as butyl acetate, glycerol mono laurate, diethylene glycol oleate,
- fatty acids such as oleic acid;
- saponins
- amines such as urea, N,N-diethyl-m-toluamide;
- surfactants such as Brij 36T, Pluronic^(R) F68,
- others such as terpenes, dimethyl sulfoxide, 1,3-dioxacycloalkanes (SEPA), azone, diethylene glycol monoethyl ether, dimethylispropyladipate, dimethyl-isosorbide.

The amount of penetration enhancer in the inventive composition may vary over a broad range, it is typically provided in an effective amount. Higher penetration may also result in an increased permeation, e.g. increased permeation through the skin. Preferably, the delivery of the active agent to the systemic circulation is not or not significantly enhanced (no or no significant permeation). Suitable amounts of penetration enhancer may be determined by the skilled person in routine experiments; typically they are between 2.5 – 20 wt.%, preferably 2.5 – 10 wt.% of the total composition.

Preservatives are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition. It is understood that one or more preservatives may be used. Preservatives are included in the pharmaceutical compositions of this invention to increase shelf life. Preferably, preservatives are selected from the group of alcohols (e.g. benzyl alcohol), phenols, and parahydroxybenzoates. More preferably, preservatives are selected from parabens, alcohols, biguanides, mercuric salts, imidurea. A suitable composition may contain up to 5 wt.%, preferably 0.01 to 3 wt.%.

Co-solvents and solvents are known in the field and may be selected by a skilled person to be compatible with the final pharmaceutical composition; it denotes an excipient which dissolves the agent of the invention (partly or fully) and has a high miscibility with water. A

solvent is an excipient which dissolves the agent of the invention but has a low miscibility with water. Thus, depending on the type of composition and the other excipients present, a specific compound may serve as a solvent or as a co-solvent. It is understood that one or more co-solvents / solvents may be used.

5

The active agent may be prepared as described in international patent application WO2009024527. They may include other solvents, for example solvents which may have been used for the purification or, as mentioned therein, in form of salts.

10

In accordance with the present invention the active agent may be present in an amount by weight of up to about 20% by weight of the composition of the invention, e.g. from about 0.05% by weight. The active agent is preferably present in an amount of 0.5 to 5 % by weight of the composition, more preferably in an amount of 0.2 to 1% by weight of the composition.

15

The invention relates in a second aspect to a method for manufacturing compositions as described herein comprising the step of combining the excipients as described herein to obtain a hydrophobic matrix, combining the thus obtained matrix with the active agent.

20

A composition according to this invention may be prepared by processes that are known per se, but not yet applied for the present compositions where they thus form new processes. In general, the manufacture of a pharmaceutical composition utilizes standard pharmaceutical processes comprising the step of combining the active agent with a matrix, e.g. by mixing, dissolving and/or lyophilizing. Such steps may also comprise heating or cooling the materials

25

used. As outlined above, the active agent is available according to known processes; the individual components of the matrix are either known per se or available according to known processes.

30

In one embodiment, the invention relates to a method of manufacturing a composition as described in the first aspect of the invention (i.e. a composition of the suspension type) comprising the steps of

- combining all excipients at a temperature between 30 – 95°C to obtain a melt,
- adding the active agent, preferably at a temperature between 30 – 95 °C, to obtain a suspension,
- homogenizing the obtained composition.
- optionally cooling down the obtained composition.

35

The invention is illustrated by the following Examples.

Abbreviations:

5	°C	degree(s) Celsius
	rpm	revolutions per minute
	wt.% or % by weight.	weight percent
	MBq	mega Becquerel
	RH	relative humidity

EXAMPLES**1. Pharmaceutical Compositions**

- 5 An ointment, suspension type, was prepared by combining the excipients as indicated below with the compound of formula II. Specifically, all components as indicated below, except for the compound of formula II, were combined and heated to 80 °C with stirring to obtain a melt. The compound of formula II was added at this temperature and the resulting mixture was stirred until a complete wetting of the compound of formula II was obtained. The suspension
- 10 was then homogenized with an ultra turrax at 24000 rpm for 5 min at 80 °C. The obtained composition was slowly cooled down to 25 °C to obtain a composition of the suspension type.

	ointment Var A [%]	ointment Var B [%]	ointment Var C [%]	ointment Var D [%]
Compound of formula II	0.5	1.0	0.2	0.1
white Vaseline (petrolatum)	54	53.5	54.3	54.4
liquid paraffin (mineral oil)	30	30	30	30
microcrystalline wax (hydrocarbons)	12.5	12.5	12.5	12.5
Isopropyl myristate	3.0	3.0	3.0	3.0

2. Stability Tests**2a) Chemical stability**

- The pharmaceutical compositions, as prepared above, were tested for chemical stability. After 5 months of storage at 5°C, room temperature and 40°C, less than 0.1% degradation product is detected. After 12 months of storage at 5°C, 25°C/65 % RH and 30°C/65% RH,
- 20 and after 6 month at 40°C less than 0.1% degradation product is detected. The chemical stability of the compositions was found to be satisfying at long term conditions of 5°C over 12 months and at accelerated conditions of 25°C/60%RH over 6 months. The chemical stability of the compositions was found to be very good.

2b) Physical stability

- 25 The pharmaceutical compositions, as prepared above, were tested for physical stability. After 5 months of storage at 5 °C, room temperature and 40°C, suitable particle size distribution

was found at all storage conditions. After 12 months of storage at 5°C, 25°C/65 % RH and 30°C/65% RH, and after 6 month at 40°C suitable particle size distribution was found at all storage conditions. The physical stability of the compositions was found to be satisfying at long term conditions of 5°C over 12 months and at accelerated conditions of 25°C/60%RH over 6 months. The physical stability of the compositions was found to be very good.

2c) Temperature cycling test

The pharmaceutical compositions, Var B and C, were tested in a temperature cycling test. The samples were cycled between 40°C and 5°C in 24-hour intervals for one month. Afterwards the physical characteristics of the samples were analyzed.

No changes of the visual and microscopic appearance were observed. A strong increase of the viscosity of the ointment could be observed.

2d) Freeze and thawing test

The pharmaceutical compositions, Var B and C, were tested in a freeze and thawing test.

The samples were stored for four complete freeze thaw cycles of –20°C for 6 days, followed by 1 day at 25°C/60%RH. Samples were taken after 28 days and the physical characteristics of the samples were analyzed. No changes of the visual and microscopic appearance were observed and the viscosity of the ointment did not change.

2e) In-use test

The pharmaceutical composition, Var B was tested in an in-use test.

The sample was placed in white aluminum tubes (10 g) with internal protective lacquer, without imprint, with membrane, equipped with a white screw cap with a built-in point.

Approximately 0.1 g ointment was removed from the 10 g tube twice daily (morning and late afternoon) for 7 and 14 working days. After each removal of ointment, the tubes were tightly closed and stored at 25°C until the next removal.

After an in-use period of 7 days and 14 days at 25°, the assay of the compound of formula (II) remained unchanged.

3. Allergic contact dermatitis (ACD) in domestic pigs:

For sensitization 500 µl of 10% 2, 4-dinitrofluorobenzene (DNFB, dissolved in DMSO: acetone: olive oil [1:5:3, v/v/v]) were applied epicutaneously in divided volumes onto the inner lateral aspects and to the basis of both ears and onto both groins. One week later, cutaneous hypersensitivity reactions were elicited with 15 µl 1% DNFB at 12 - 16 sites on the shaved dorsolateral back. The test sites, 7 cm² in size, were arranged craniocaudally on both dorsal sides. Fifty microliter samples of formulations were applied to 2 test sites each on the right sides, 0.5 and 6 hrs after the challenge on day 8. The contralateral left sites were similarly treated with the vehicle (placebo) alone. The test sites were clinically examined 24 hrs after the challenge when inflammation peaked. The changes were scored on a scale from 0 to 4 (Table 3-1), allowing a combined maximal score of 12 per designated site.

Table 3-1 Scoring of clinical signs of test sites affected with ACD

Score	Erythema / Intensity	Erythema / Extent	Induration
0	absent	absent	absent
1	scarcely visible	small spotted	scarcely palpable
2	mild	large spotted	mild hardening
3	pronounced	confluent	pronounced hardening
4	severe (or livid discoloring)	homogenous redness of test site	pronounced and elevated hardening of test site

The results are summarized in Table 3-2.

Table 3-2 Inhibition of clinical ACD score by compound preparations

Preparation	% inhibition compared to vehicle-treated controls	Statistical significance
0.5% cream + linoleic acid*	22	p < 0.01
0.5% cream - linoleic acid**	13	ns
0.5% ointment Var A	16	p < 0.05
1.0% ointment Var B	38	p < 0.001
1.0% in propylene glycol/ethanol 7/3 (v/v)	33	p < 0.01

* 0.5% cream + linoleic acid - components: compound of formula II: 0.50%, glycerin anhydrous: 64.45%, Miglyol 812 (triglyceride mikett): 25.00%, Sedefos 75: 9.00%, butylhydroxytoluene: 0.05%, linoleic acid: 1.00%

** 0.5% cream - linoleic acid - components: compound of formula II: 0.50%, glycerin anhydrous: 65.45%, Miglyol 812 (triglyceride mikett): 25.00%, Sedefos 75: 9.00%, butylhydroxytoluene: 0.05%

4. *In vivo* skin penetration/permeability study of the suspension type formulation in pigs

In order to determine the flux (penetration) of the epicutaneously applied compound into the dermis under *in vivo* conditions, 4 cm² sized areas on the dorsolateral back of pigs were treated with compound formulations 8, 4, 2, and 1 hrs prior to dissection. Epidermis was removed from the excised skin after heat separation, and 6 mm punch samples of dermal sheets of 1mm thickness from the de-epidermized skin were analysed for compound concentrations. This procedure enabled reliable determinations of drug levels in the dermis without the risk of contamination of the analytes with residual non-absorbed drug present on the treated skin surface or trapped in the superficial stratum corneum.

The drug levels obtained in the dermis are listed in Table 4-1.

Table 4-1 Drug levels in pig dermis after topical application *in vivo*

Time [hr]	ointment Var B (1.0%)		ointment Var A (0.5%)	
	Mean conc. (µg/g)	SEM (n)	Mean conc. (µg/g)	SEM (n)
1	0.399	0.102 (8)	0.077	0.025
2	0.496	0.209 (8)	0.216	0.069
4	0.199	0.049 (8)	0.284	0.126
8	0.426	0.177 (8)	0.281	0.062

The concentrations reached in the skin after the application of 1% and 0.5% ointment over 1 – 8 hours were comparable to the levels reached in the *in vitro* skin penetration assay in whole skin after 48 hours.(see below).

Penetration into stratum corneum of pig skin *in vivo*

Lateral thighs of domestic pigs were treated topically with ointment Var B (1.0%) 2 hrs and, contralaterally 0.5 hr prior to the dissection of the treated skin samples. Excess of applied material was removed by wiping with a paper towel. D squame® tapes (2.2 cm in diameter, CuDerm) were used to serially remove 40 serial layers of stratum corneum using and air pressure-driven plunger to obtain uniform pressure. Compound levels were analyzed and normalized to the skin area stripped.

Compound levels in the stratum corneum (sum of 40 tape strip extracts) amounted to a total of 3.6 µg/m² and 7.5 µg/cm² 0.5 and 2 hours after application of the ointment Var B (1.0%), respectively.

5. In vitro skin penetration/permeation in Human Abdominal Cadaver Skin

Skin preparation

Frozen human abdominal cadaver skin was obtained from the West Hungarian Regional Tissue Bank, Győr, Hungary (Batch No. 090620-9 (= batch 1) and 090609-8 (= batch 2), from a 69 and a 61-years old female donor, respectively. Before starting the experiment, the skin was kept at -20°C for approximately 4 months. Thawed skin samples were dermatomized to a thickness of 500 µm with an Aesculap dermatome (Aesculap AG, Tuttlingen, Germany), cut to fit into the diffusion area, and assembled between the donor and the receptor chambers of the diffusion Franz cells (Franz 1975).

10 Determination of the skin integrity

The integrity of skin was determined by evaluating the permeation of tritiated water ($^3\text{H}_2\text{O}$) through the skin; 400 µL of $^3\text{H}_2\text{O}$ (0.1 MBq/mL) were applied to the surface of the skin. After 30 min of equilibration, the $^3\text{H}_2\text{O}$ was removed from the skin with cotton tips; 2 mL of the receptor phase (composition of the receptor fluid described below) were sampled in order to measure the fraction of $^3\text{H}_2\text{O}$ which permeated across the skin. Radioactivity in the receptor phase was measured by liquid scintillation counting in Liquid Scintillation Systems 2500 TR (Packard Instr. Co., Meriden, CT, USA). For quench correction an external standard method was used. Quench correction curves were established by means of sealed standards (Packard Instr.)

20 Determination of the *in vitro* skin permeation through the skin and penetration into the skin

The skin was used as a membrane separating the donor and receptor chambers of the manual static Franz cells (volume of approximately 7.3 mL, 16 mm internal diameter). The receptor chamber was filled with the receptor fluid (0.5% aqueous solution of Brij 78 [Volpo20]) to simulate the human physiological conditions and the systemic removal of the drug from skin. The receptor fluid contained in addition 100 U/mL of a 1% penicillin/streptomycin mixture to prevent microbiological contamination.

The effective skin areas for diffusion and the volumes of receiver compartment were in the range of 1.78 to 2.14 cm² (mean 2.01 cm²) and 6.98 to 7.54 mL, respectively.

The temperature of the cells was kept constant using a circulating water bath at 34 ± 1°C.

30 Magnetic stirrer bars were constantly used during the entire experiment to ensure receptor uniformity.

Collection and handling of the samples

The formulations a-c (Table 5) in amounts of 243-305 mg and 0.300 mL of formulation d were applied as a single dose on the skin samples mounted on the diffusion Franz cells (corresponding to sampling time = 0 h, 3-4 cells per formulation). The formulations were left on the skin for 48 h. To avoid evaporation and dryness of the formulations, the donor compartments of Franz cells were semi-occluded with parafilm (Parafilm® M) containing holes. For determination of active agent that permeated across the skin, aliquots of 200 µL of the receptor fluid were collected from the receptor compartment at 4, 7, 20, 25.5, 28, 31, 44, and 48 h after application. The volume taken from the receptor compartment was replaced every time with the same volume of fresh receptor fluid in order to keep the total receptor fluid volume constant during the entire assay period.

At the end of the treatment period (48 h post application), the residual formulation on the surface of each skin sample was carefully removed with a cotton tip applicator, and the application area was washed with a cotton containing water and gently dried with new cotton applicators. The procedure was repeated three times. The stratum corneum was then separated from the skin by 21 tape strips using a commercial adhesive tape (Scotch® 550, 3M). The first strip was discarded in order to avoid potential contamination from the formulation and the remaining 20 strips were placed into vials (strips no. 2-6, 7-11, 12-16, 17-21 pooled together). Biopsies of the treated area of the stripped skin were taken with a 1.2 cm diameter punch and weighed. Receptor fluids, tape strips, and stripped skins samples were frozen and kept at -20°C until analysis. The concentration of the cyclic depsipeptide of formula (II) in samples was determined by a validated LC-MS/MS analysis; the lower limit of quantification was 0.5 ng/mL (receptor fluid and strips) or 5 ng/g (skin samples).

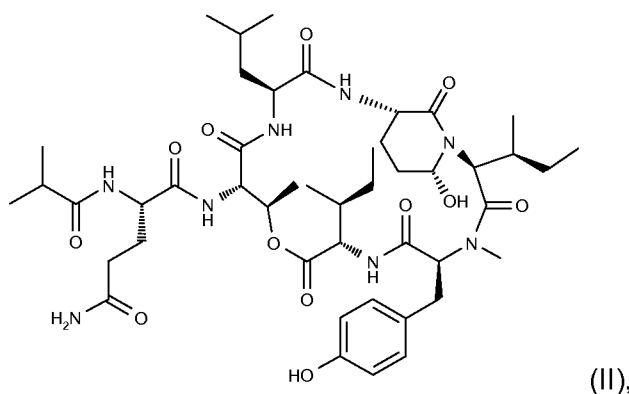
Table 5 **Results** (mean ± SD [range], n= 1 - 4)

Formulation/ cyclic depsipeptide of formula (II)	ointment Var D (0.1%)	ointment Var A (0.5%)	ointment VarB (1.0%)	1% in propylene glycol/ethanol 7/3 (v/v)
Concentration in the stratum corneum: 2-21 strips (ng/cm ²)	3270 [2730-3810]	5330 ± 3730 [2090-10600]	4920 ± 3180 [1250-6680]	50.3 ± 62.1 [0.00-120]
Skin concentration after 48 h (ng/cm ²)	2.17 ± 3.68 [0.187-7.69] 0.330 ± 0.013 ^a	11.4 ± 15.1 [1.02-33.7] 3.90 ± 0.259 ^a	20.8 ± 32.4 [0.479-68.5] 4.91 ± 0.749 ^a	185 ± 196 [1.32-391]
Skin concentration after 48 h (ng/g)	48.1 ± 83.3 [5.08-173] 6.40 ± 0.144 ^a	204 ± 300 [16.9-652] 54.7 ± 3.36 ^a	370 ± 606 [9.63-1270] 70.1 ± 10.3 ^a	3520 ± 3620 [39.4-7260]
Flux [range] (ng/cm ² /h)	0.825 ± 1.65 [0.00-3.30] 0.00 ± 0.00 ^a	0.970 ± 1.94 [0.00-3.88] 0.00 ± 0.00 ^a	4.63 ± 9.26 [0.00-18.5] 0.00 ± 0.00 ^a	25.0 ± 26.0 [0.00-51.8]
Lag time (h)	0.422 NC ^a	15.4 NC ^a	13.2 NC ^a	17.9

^a highest value (outlier) excluded, SD calculated for n>2

CLAIMS

1. A topical pharmaceutical composition comprising a cyclic depsipeptide of formula (II)



a hydrophobic matrix and a consistency agent.

2. A pharmaceutical composition according to claim 1, in form of a hydrophobic ointment.

3. A pharmaceutical composition according to claim 1 to 2, wherein the hydrophobic matrix includes one or more compounds selected from the group consisting of paraffines, vegetable oils, animal fats, synthetic glycerides, waxes, perflourcarbons, semiperflourcarbones and liquid polysiloxanes.

4. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the hydrophobic matrix includes at least two types of hydrocarbons selected from mineral oil, petrolatum, and microcrystalline wax.

5. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the consistency agent is isopropyl myristate.

6. A composition according to any of claims 1 to 5 further comprising one or more excipients selected from the group consisting of antioxidants, gelling agents, pH adjusting agents / buffers, penetration enhancers, preservatives, (co-) solvents and stabilizers.

7. A composition according to any of claims 1 to 5 further comprising one or more penetration enhancer.

8. A composition according to any one of claims 1 to 7, wherein the cyclic depsipeptide of formula (II) is present in an amount between 0.1 – 5 wt.% of the total composition, the consistency agent is present in an amount between 2.5 – 20 wt.% of the total composition and the hydrophobic matrix contains up to 66 wt.% mineral oil, up to 98 wt.% petrolatum, up to 25 wt.% microcrystalline wax.
9. A composition according to any of claims 1 to 8 for the treatment of, or for use in the treatment of inflammatory and/or hyperproliferative and pruritic skin diseases such as acne, atopic dermatitis, psoriasis, pustular psoriasis, rosacea, keloids, hypertrophic scars, Netherton's syndrome or other pruritic dermatoses such as prurigo nodularis, unspecified itch of the elderly as well as other diseases with epithelial barrier dysfunction such as aged skin.
10. A composition according to any of claims 1 to 8 for the treatment of inflammatory and/or hyperproliferative and pruritic skin diseases such as atopic dermatitis, psoriasis, pustular psoriasis, rosacea, keloids, hypertrophic scars, acne, Netherton's syndrome or other pruritic dermatoses such as prurigo nodularis, unspecified itch of the elderly as well as other diseases with epithelial barrier dysfunction such as aged skin.
11. A method of treatment of a dermatological disease or condition comprising administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition according to any of claims 1 to 8.
12. A method of treatment of inflammatory and/or hyperproliferative and pruritic skin diseases selected from atopic dermatitis, psoriasis, pustular psoriasis, rosacea, keloids, hypertrophic scars, acne, Netherton's syndrome or other pruritic dermatoses including prurigo nodularis, unspecified itch of the elderly, and diseases with epithelial barrier dysfunction including aged skin, said method comprising administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition according to any of claims 1 to 8.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/051946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/06 A61K38/15 A61K47/06 A61K47/14 A61K9/00
 A61P17/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/024527 A1 (NOVARTIS AG [CH]; KRASTEL PHILIPP [DE]; LIECHTY BRIGITTA-MARIA [CH]; M) 26 February 2009 (2009-02-26) cited in the application page 25; compound (II) page 45, paragraph 5 page 75; example 3 claims 13-15	1-12
Y	WO 2011/003858 A2 (NOVARTIS AG [CH]; BERGHAUSEN JOERG [CH]; HAUG CLAIRE [CH]; HERBIG MICH) 13 January 2011 (2011-01-13) page 11 - page 12 page 7, line 28 - line 30	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2012

Date of mailing of the international search report

17/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/051946

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009024527 A1	26-02-2009	AR 068343 A1	11-11-2009
		AU 2008290567 A1	26-02-2009
		CA 2696570 A1	26-02-2009
		CO 6260099 A2	22-03-2011
		CR 11251 A	08-03-2010
		EA 201000329 A1	30-08-2010
		EC SP109968 A	31-03-2010
		EP 2183273 A1	12-05-2010
		JP 2010536731 A	02-12-2010
		KR 20100044893 A	30-04-2010
		MA 31701 B1	01-09-2010
		NZ 583284 A	27-04-2012
		PE 10072009 A1	14-08-2009
		SV 2010003485 A	23-03-2011
		TW 200922613 A	01-06-2009
		US 2009156472 A1	18-06-2009
		WO 2009024527 A1	26-02-2009
		ZA 201000776 A	27-10-2010

WO 2011003858 A2	13-01-2011	AR 077549 A1	07-09-2011
		CA 2767440 A1	13-01-2011
		CN 102470134 A	23-05-2012
		EP 2451458 A2	16-05-2012
		KR 20120041745 A	02-05-2012
		SG 176955 A1	30-01-2012
		TW 201113258 A	16-04-2011
		US 2011112121 A1	12-05-2011
		WO 2011003858 A2	13-01-2011

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
26 de octubre de 2012 (26.10.2012)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2012/143868 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:

A61K 9/06 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
A61K 38/15 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/IB2012/051946

(22) Fecha de Presentación Internacional:

18 de abril de 2012 (18.04.2012)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

61/477,297 20-abril-2011 (20.04.2011) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US): **NOVARTIS AG** [CH/CH];
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente): **HAUG, Claire** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH).

(74) Agente: **Von Sprecher, Georg**; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

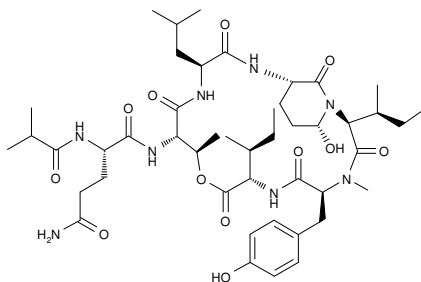
Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:

-- con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y que le sea otorgada una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título : **FORMULACIONES TÓPICAS DE TIPO SUSPENSIÓN QUE COMPRENDEN DEPSIPÉPTIDO CÍCLICO**



(II)

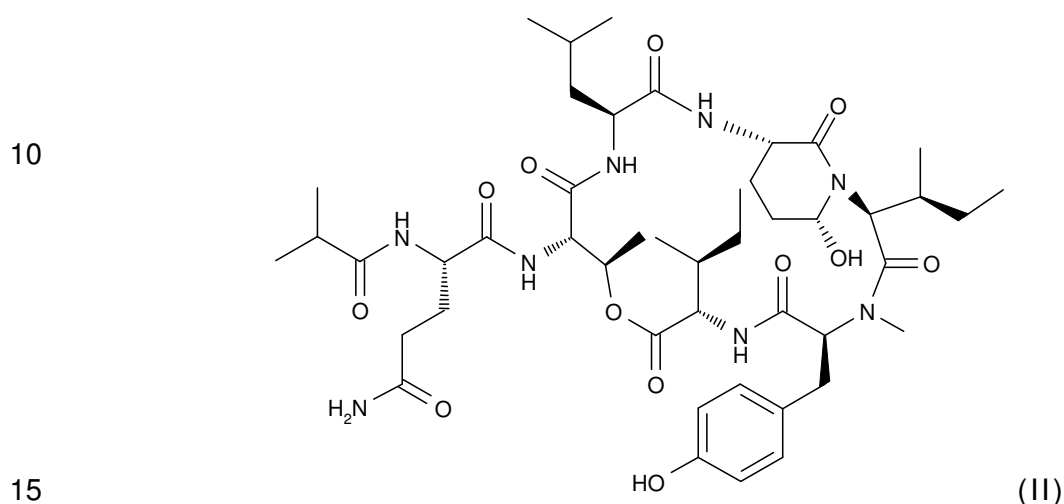
(57) Resumen: La invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas tópicas en donde el agente activo es un depsipéptido cíclico de la fórmula (II), y a métodos para la elaboración de estas composiciones. La solicitud da a conocer en particular ungüentos hidrofóbicos que comprenden una base hidrofóbica y un agente de consistencia, de preferencia miristato de isopropilo.

WO 2012/143868 A1

FORMULACIONES TÓPICAS DE TIPO SUSPENSIÓN QUE COMPRENDEN DEPSIPÉPTIDO CÍCLICO

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas tópicas en donde el agente activo es un depsipéptido cíclico de la fórmula (II):



y a métodos para la elaboración de estas composiciones.

Antecedentes de la Invención

El depsipéptido cíclico de la fórmula (II) es útil para el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias y/o

20 hiperproliferativas y pruríticas de la piel, tales como dermatitis atópica, soriasis, soriasis pustular, rosácea, queloides, escaras hipertróficas, acné, síndrome de Netherton u otras dermatosis pruríticas, tales como prurigo nodularis, comezón no especificada de los ancianos, así como otras enfermedades con disfunción de la

25 barrera epitelial, tales como piel envejecida.

El compuesto de la fórmula (II) se describe en la Solicitud Internacional de Patente Número WO2009024527.

Es deseable identificar composiciones, y los usos de estas composiciones, que puedan mejorar la eficiencia, biodisponibilidad, estabilidad y/o aceptación por parte del paciente.

Estos objetivos se logran mediante la provisión de una composición como se describe en la presente, mediante la provisión de la composición para utilizarse en enfermedades, en particular para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, como se describen en la presente, y mediante la provisión de un proceso para producir la composición como se describe en la presente.

Otros aspectos de la invención se dan a conocer en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones independientes, y las modalidades preferidas se dan a conocer en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones dependientes.

Descripción Detallada de la Invención

El compuesto de la fórmula (II) presenta dificultades altamente específicas en relación con la administración tópica y con las composiciones galénicas tópicas, en particular, incluyendo problemas de estabilidad particulares.

El compuesto de la fórmula (II) muestra solamente una solubilidad moderada en agua y en reguladores acuosos, y una baja solubilidad en excipientes lipofílicos. En los solventes orgánicos polares, se observa una buena solubilidad. El compuesto de la fórmula (II) tiene tendencia a la degradación en un medio ambiente

hidrofílico, tal como agua y solventes / co-solventes orgánicos polares, y está sujeto a la hidrólisis en la presencia de agua.

Para el tratamiento y la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente, es conveniente un perfil específico de penetración y permeación, con el fin de alcanzar una alta concentración del depsipéptido cíclico de la fórmula (II) en la piel, mientras que se limite la permeación a través de la piel y, por consiguiente, se disminuya la exposición sistémica. Estos requerimientos especiales necesitan del desarrollo de una forma de dosificación no convencional.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que se obtienen composiciones farmacéuticas estables que comprenden el depsipéptido cíclico de la fórmula (II) que tiene perfiles adecuados de penetración y permeación. En consecuencia, disminuye el riesgo de que se presenten efectos secundarios indeseables potenciales, y/o el decaimiento del agente activo después de su almacenamiento, y se puede reducir el costo global de la terapia.

Los términos empleados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

“Agente activo”, como se utiliza en la presente, significa un depsipéptido cíclico de la fórmula (II). “Agente activo” también pretende representar las formas amorfas y cristalinas, tales como los polimorfos. “Agente activo” también pretende representar un solvato del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y sus mezclas. “Agente activo” también pretende representar el material

que exhibe propiedades específicas en estado sólido, tales como las formas específicas de cristal y/o las formas molidas del "Agente activo", por ejemplo, en una forma micronizada.

"Solvato", como se utiliza en la presente, significa una forma de cristal de un compuesto que adicionalmente contiene uno o más tipos de moléculas de solvente, por ejemplo, acetato de etilo, acetonitrilo, agua, acetato de isopropilo, en una cantidad estequiométricamente definida. De preferencia, los solvatos contienen un tipo de la molécula de solvente en la celosía del cristal.

Como se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de metales alcalinotérreos o de ácido no tóxicas del agente activo. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos, o mediante la reacción por separado de las funciones de base o de ácido con un ácido o base orgánicos o inorgánicos adecuados, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencen-sulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfor-sulfonato, digluconato, ciclopentan-propionato, dodecil-sulfato, etan-sulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etan-sulfonato, lactato, maleato, metan-sulfonato, nicotinato, 2-naftalen-sulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluen-

sulfonato, y undecanoato. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo; haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esta manera, se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Las sales de adición básicas se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos, o por separado mediante la reacción de fracciones de ácido carboxílico con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, y similares, así como los cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina, incluyendo, pero no limitándose a, amonio, tetrametil-amonio, tetraetil-amonio, metil-amina, dimetil-amina, trimetil-amina, trietil-amina, etil-amina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen dietil-amina, etilen-diamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, piridina, picolina, trietanolamina, y

similares, y los aminoácidos básicos, tales como arginina, lisina y ornitina.

“Composición farmacéutica tópica”, como se utiliza en la presente, se conoce en el campo (por ejemplo, véase la Farmacopea Europea, 6.3, 01/2009, 0132), y en el contexto de la presente invención se refiere en particular a una composición del tipo de suspensión. Estas composiciones comprenden: i) el agente activo, y ii) una matriz. La matriz (también referida como “base”) contiene excipientes farmacéuticamente aceptables, y se adapta para una aplicación tópica. Además, las composiciones de la invención se pueden formular como semi-sólidos, incluyendo geles, parches, espuma, tintura, solución, barra (labial), o aspersion; cada uno de ellos en el tipo de suspensión. En consecuencia, las viscosidades de las composiciones de la invención pueden variar sobre un amplio intervalo; típicamente son semi-sólidas o líquidas, de preferencia semi-sólidas. Las composiciones de tipo de suspensión se caracterizan porque el agente activo se suspende en la matriz; de preferencia en la forma de un “ungüento hidrofóbico”.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En todavía otras modalidades, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término “inhibir”, “inhibición”, o “inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, “tratando”, o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, “tratar”, “tratando”, o “tratamiento” se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, “tratar”, “tratando”, o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra modalidad, “tratar”, “tratando”, o “tratamiento” se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o el desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está “en necesidad de” tratamiento, si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente, los términos “un”, “uno”, “el”, y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención

(en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente, o que sea claramente contradicho por el contexto.

5 A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o las variaciones, tales como "comprende" o "comprendiendo", así como la palabra "contienen", o las variaciones, tales como "contiene" o "conteniendo", se
10 entenderán para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

 Además se entiende que las diferentes modalidades, preferencias e intervalos de esta invención, como se proporcionan /
15 se dan a conocer en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales.

 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica, la cual comprende un depsipéptido
20 cíclico de la fórmula (II), una matriz hidrofóbica, y un agente de consistencia. Es típicamente una composición de tipo de suspensión.

 El agente activo tiene tendencia a degradarse en el medio ambiente hidrofílico, tal como el agua y los solventes / co-solventes orgánicos polares, y está sujeto a la hidrólisis en la presencia de
25 agua.

Se encontró que las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden un depsipéptido cíclico de la fórmula (II), una matriz hidrofóbica, y un agente de consistencia, permiten que el agente activo se formule en composiciones estables, y permiten tener un perfil adecuado de penetración y permeación; en especial en vista del hecho de que el agente activo se suspende en la matriz y, por consiguiente, solamente una pequeña fracción de las moléculas se disuelve y está disponible para la penetración. Mediante el uso de un agente de consistencia, es posible aumentar el nivel del agente activo hasta un nivel farmacéuticamente benéfico en la piel sin irritación de la piel. Sin embargo, la permeación del agente activo a través de la piel era muy lenta, lo cual daba como resultado ninguna exposición sistémica o una exposición sistémica muy lenta, minimizando, por consiguiente, el riesgo de los efectos secundarios. Además, estas composiciones muestran una buena estabilidad física y química. Este aspecto de la invención se explicará con mayor detalle a continuación:

El agente activo se puede obtener de acuerdo con los métodos descritos en la Publicación Internacional Número WO2009024527. Son particularmente adecuados para las composiciones de la invención, los agentes activos de la invención en una forma micronizada (<20 micras). La cantidad de agente activo en la composición de la invención puede variar sobre un amplio intervalo, y típicamente se proporciona en una cantidad efectiva. Una cantidad efectiva se refiere a una cantidad del agente activo que, cuando se

administra a un mamífero (de preferencia a un ser humano), es suficiente para efectuar el tratamiento como se define más adelante. Las cantidades adecuadas para el agente activo pueden ser determinadas por la persona experta en los experimentos rutinarios; típicamente están en el intervalo de entre el 0.1 y el 5 por ciento en peso, de preferencia de entre el 0.5 y el 2.0 por ciento en peso, tal como el 0.5, el 0.8 o el 1.0 por ciento en peso.

Matriz hidrofóbica: De acuerdo con este aspecto de la invención, la matriz contiene parafinas (dura, líquida, líquida ligera), aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras, perfluorocarbonos, semi-perfluorocarbonos y/o polisiloxanos líquidos. Típicamente, la matriz hidrofóbica puede absorber solamente pequeñas cantidades de agua. De preferencia, la matriz hidrofóbica contiene uno o más tipos de hidrocarburos; de preferencia, cuando menos dos tipos de hidrocarburos. Se encontró que esta matriz dispersa una alta cantidad del agente activo, y produce una composición estable. Los hidrocarburos adecuados son conocidos en el campo, y pueden ser seleccionados por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Los hidrocarburos adecuados incluyen hidrocarburos sólidos y líquidos, los cuales pueden ser lineales y/o ramificados. Estos hidrocarburos son excipientes conocidos para las composiciones farmacéuticas, y están comercialmente disponibles (por ejemplo, como las mezclas de los componentes individuales). Los hidrocarburos adecuados incluyen "aceite mineral", "petrolato", "cera microcristalina". Una

matriz hidrofóbica adecuada puede contener hasta el 66 por ciento en peso de aceite mineral, de preferencia del 20 al 40 por ciento en peso de aceite mineral. Una matriz hidrofóbica adecuada puede contener hasta el 98 por ciento en peso de petrolato, de preferencia del 40 al 60 por ciento en peso de petrolato. Una matriz hidrofóbica adecuada puede contener hasta el 25 por ciento en peso de cera microcristalina, de preferencia del 5 al 20 por ciento en peso de cera microcristalina. Una matriz hidrofóbica adecuada puede contener aceite mineral y petrolato en una proporción de entre 1:1 y 1:3, de preferencia de entre 1:1.5 y 1:2.0. Además, una matriz hidrofóbica adecuada puede contener aceite mineral y cera microcristalina en una proporción de entre 1:0.2 y 1:1, de preferencia de entre 1:0.33 y 1:0.66.

Agente de consistencia: Como se utiliza en el contexto de esta invención, los agentes para modificar la consistencia, también denominados como mejoradores de consistencia, se conocen en este campo. Los compuestos apropiados pueden ser seleccionados por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que se pueden utilizar uno o más de estos agentes. Son particularmente adecuados los agentes de consistencia seleccionados a partir del grupo que consiste en ácidos grasos saturados y ésteres de ácidos grasos saturados. Se prefieren los ácidos grasos saturados de 6 a 30 átomos de carbono o sus ésteres; se prefieren en particular los ácidos grasos saturados de 10 a 20 átomos de carbono o sus ésteres. Además, se prefieren los

ácidos grasos lineales o sus ésteres. Para los ésteres, se prefieren los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Entre estos agentes de consistencia, es particularmente adecuado el miristato de isopropilo. La cantidad de agente de consistencia en la composición de la invención puede variar sobre un amplio intervalo, y típicamente se proporciona en una cantidad efectiva. Las cantidades adecuadas del agente de consistencia pueden ser determinadas por la persona experta en los experimentos rutinarios; típicamente son de entre el 2.5 y el 20 por ciento en peso, de preferencia de entre el 2.5 y el 10 por ciento en peso de la composición total.

En una modalidad, la invención se refiere a una composición de acuerdo con este aspecto de la invención, que no contiene excipientes adicionales. Por consiguiente, la composición de la invención solamente contiene (es decir, consiste en, o consiste esencialmente en) el agente activo, uno o más hidrocarburos, y un agente de consistencia. Estas composiciones se consideran convenientes, por ejemplo, para una elaboración simple y/o para las poblaciones de pacientes con un aumento de irritación de la piel / potencial alérgico hacia otros excipientes.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición de acuerdo con este aspecto de la invención, que contiene uno o más excipientes adicionales. Estos excipientes son conocidos en el campo y pueden ser fácilmente identificados por la persona experta. Los excipientes adecuados se pueden seleccionar a partir del grupo que consiste en antioxidantes, agentes gelificantes,

agentes de ajuste del pH / reguladores, potenciadores de la penetración, conservadores, (co-)solventes, y estabilizantes. Estos excipientes se conocen en este campo, están comercialmente disponibles, y se pueden identificar en los libros de texto convencionales, tales como el Handbook of Pharmaceutical Excipients por R.C. Rowe y colaboradores, Estas composiciones son convenientes para adaptarse específicamente a las necesidades de los fabricantes o de los pacientes y, por consiguiente, mejoran las propiedades del producto (como la vida de anaquel o el cumplimiento del paciente). Los excipientes adecuados adicionales se explican a continuación:

Los antioxidantes son conocidos en el campo, y pueden ser seleccionados por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que se pueden utilizar uno o más antioxidantes. Se encontró que el antioxidante estabiliza al agente de la invención. De preferencia, el antioxidante se selecciona a partir del grupo que consiste en derivados de fenol (por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA)); derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo), derivados de tocoferol (por ejemplo, Vitamina E, Vitamina E TPGS), derivados de bisulfito (bisulfito de Na, meta-bisulfito de Na), y tiourea. De una manera más preferible, se selecciona a partir del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), alfa-tocoferol, ácido ascórbico, o una mezcla de los mismos. De una manera

particularmente preferible, el antioxidante es hidroxitolueno butilado (BHT). Una composición adecuada puede contener hasta el 2 por ciento en peso de antioxidante, de preferencia del 0.005 al 0.5 por ciento en peso.

5 Los agentes gelificantes son conocidos en el campo, y pueden ser seleccionados por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que se pueden utilizar uno o más agentes gelificantes. Los agentes gelificantes se incluyen en las composiciones de esta invención para
10 ajustar la viscosidad. Los agentes gelificantes que son adecuados para las formulaciones lipofílicas incluyen, por ejemplo, aerosil, polietileno, y jabón de aluminio. Una composición adecuada puede contener hasta el 10 por ciento en peso de agente gelificante, de preferencia del 0.02 al 2 por ciento en peso.

15 Los agentes para ajustar el pH o para proporcionar un regulador del pH se conocen en este campo. Los reguladores apropiados pueden ser seleccionados por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que se pueden utilizar uno o más de estos reguladores. Una
20 composición adecuada puede contener tales reguladores para ajustar el pH de la composición de la invención en el intervalo de 4 a 8, de preferencia de 5 a 7, tal como en 6.5.

 Los potenciadores de la penetración son conocidos en el campo, y pueden ser seleccionados por una persona experta para
25 que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se

entiende que se pueden utilizar uno o más conservadores. Como se utiliza en la presente, el término “potenciador de la penetración” se refiere a una sustancia que potencia, es decir, mejora, la penetración del agente activo cuando se administra tópicamente (epicutáneamente) a la piel o a la mucosa, por ejemplo, a la piel. Se pueden utilizar una amplia gama de potenciadores de la penetración. Los potenciadores de la penetración adecuados se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo que consiste en:

- alcoholes, tales como etanol, 2-propanol, propilenglicol, alcohol oleílico, alcohol linolenílico;
- ésteres de ácidos grasos, tales como acetato de butilo, mono-laurato de glicerol, oleato de dietilenglicol,
- ácidos grasos, tales como ácido oleico;
- saponinas;
- aminas, tales como urea, N,N-dietil-m-toluamida;
- tensoactivos, tales como Brij 36T, Pluronic^(R) F68,
- otros, tales como terpenos, sulfóxido de dimetilo, 1,3-dioxacicicloalcanos (SEPA), azona, mono-etil-éter de dietilenglicol, isopropil-adipato de dimetilo, dimetil-isosorbide.

La cantidad de potenciador de la penetración en la composición de la invención puede variar sobre un amplio intervalo, y típicamente se proporciona en una cantidad efectiva. La penetración más alta también puede dar como resultado un aumento de la permeación, por ejemplo, un aumento de la permeación a través de la piel. De preferencia, el suministro del agente activo a la circulación sistémica

no se mejora, o no se mejora de una manera significativa (no hay permeación o no hay una permeación significativa). Las cantidades adecuadas del potenciador de la penetración pueden ser determinadas por la persona experta en los experimentos rutinarios; típicamente son de entre el 2.5 y el 20 por ciento en peso, de preferencia de entre el 2.5 y el 10 por ciento en peso de la composición total.

Los conservadores son conocidos en el campo, y pueden ser seleccionados por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que se pueden utilizar uno o más conservadores. Los conservadores se incluyen en las composiciones farmacéuticas de esta invención para aumentar la vida de anaquel. De preferencia, los conservadores se seleccionan a partir del grupo de alcoholes (por ejemplo, alcohol bencílico), fenoles, y para-hidroxibenzoatos. Más preferiblemente, los conservadores se seleccionan a partir de parabenos, alcoholes, biguanidas, sales mercúricas, imidurea. Una composición adecuada puede contener hasta el 5 por ciento en peso, de preferencia del 0.01 al 3 por ciento en peso.

Los co-solventes y solventes son conocidos en el campo, y pueden ser seleccionados por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final; denotan un excipiente que disuelve el agente de la invención (parcial o completamente), y tiene una alta miscibilidad con agua. Un solvente es un excipiente que disuelve el agente de la invención, pero que

tiene una baja miscibilidad con agua. Por consiguiente, dependiendo del tipo de composición y de los otros excipientes presentes, un compuesto específico puede servir como un solvente o como un co-solvente. Se entiende que se pueden utilizar uno o más co-solventes / solventes.

El agente activo se puede preparar como se describe en la Solicitud Internacional de Patente Número WO2009024527. Se pueden incluir otros solventes, por ejemplo solventes que puedan haber tenido que usarse para la purificación o, como se menciona en la misma, en la forma de sales.

De acuerdo con la presente invención, el agente activo puede estar presente en una cantidad en peso de hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición de la invención, por ejemplo, de aproximadamente el 0.05 por ciento en peso. El agente activo de preferencia está presente en una cantidad del 0.5 al 5 por ciento en peso de la composición, más preferiblemente en una cantidad del 0.2 al 1 por ciento en peso de la composición.

La invención se refiere, en un segundo aspecto, a un método para la elaboración de las composiciones como se describen en la presente, el cual comprende el paso de combinar los excipientes como se describe en la presente, para obtener una matriz hidrofóbica, combinar la matriz obtenida de esta manera con el agente activo.

Una composición de acuerdo con esta invención se puede preparar mediante los procesos que son conocidos por sí mismos,

pero todavía no aplicados para las presentes composiciones, en donde, por consiguiente, forman nuevos procesos. En general, la elaboración de una composición farmacéutica utiliza los procesos farmacéuticos convencionales, los cuales comprenden el paso de

5 combinar el agente activo con una matriz, por ejemplo, mediante mezcla, disolución y/o liofilización. Estos pasos también pueden comprender el calentamiento o el enfriamiento de los materiales utilizados. Como se ilustra anteriormente, el agente activo está disponible de acuerdo con los procesos conocidos; los componentes

10 individuales de la matriz son cualquiera de aquéllos conocidos por sí mismos, o están disponibles de acuerdo con los procesos conocidos.

En una modalidad, la invención se refiere a un método para la elaboración de una composición como se describe en el primer aspecto de la invención (es decir, una composición del tipo de

15 suspensión), el cual comprende los pasos de:

- combinar todos los excipientes a una temperatura de entre 30 °C y 95 °C para obtener una fusión,
- agregar el agente activo, de preferencia a una temperatura de entre 30 °C y 95 °C, para obtener una suspensión,
- 20 ▪ homogeneizar la composición obtenida.
- opcionalmente enfriar la composición obtenida.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Abreviaturas:

	°C	grado(s) Celsius
25	rpm	revoluciones por minuto

% en peso	por ciento en peso
MBq	mega Becquerel
RH	humedad relativa

5

EJEMPLOS**1. Composiciones Farmacéuticas**

Se preparó un ungüento, de tipo de suspensión, mediante la combinación de los excipientes como se indican más adelante, con el compuesto de la fórmula II. De una manera específica, todos los componentes, como se indican más adelante, excepto para el compuesto de la fórmula II, se combinaron y se calentaron a 80°C con agitación, para obtener una fusión. El compuesto de la fórmula II se agregó a esta temperatura, y la mezcla resultante se agitó hasta que se obtuvo una humectación completa del compuesto de la fórmula II. La suspensión se homogeneizó entonces con un Ultra-Turrax a 24,000 revoluciones por minuto durante 5 minutos a 80°C. La composición obtenida se enfrió lentamente a 25°C, para obtener una composición del tipo de suspensión.

20

	Ungüento Var A [%]	Ungüento Var B [%]	Ungüento Var C [%]	Ungüento Var D [%]
Compuesto de la fórmula II	0.5	1.0	0.2	0.1

25

		Ungüento Var A [%]	Ungüento Var B [%]	Ungüento Var C [%]	Ungüento Var D [%]
5	Vaselina blanca (petrolato)	54	53.5	54.3	54.4
	Parafina líquida (aceite mineral)	30	30	30	30
10	Cera microcristalina (hidrocarburos)	12.5	12.5	12.5	12.5
	Miristato de isopropilo	3.0	3.0	3.0	3.0

15

2. Pruebas de Estabilidad

2a) Estabilidad química

Las composiciones farmacéuticas, como se prepararon en lo anterior, se probaron para determinar su estabilidad química.

20 Después de 5 meses de almacenamiento a 5°C, a temperatura ambiente, y a 40°C, se detecta menos del 0.1 por ciento del producto de degradación. Después de 12 meses de almacenamiento a 5°C, a 25°C/65 por ciento de humedad relativa (RH), y a 30°C/65 por ciento de humedad relativa (RH), y después de 6 meses a 40°C, se detectó

25 menos del 0.1 por ciento del producto de degradación. Se encontró

que la estabilidad química de las composiciones es satisfactoria en condiciones a largo plazo de 5°C durante 12 meses, y en condiciones aceleradas de 25°C/60 por ciento de humedad relativa (RH) durante 6 meses. Se encontró que la estabilidad química de las composiciones es muy buena.

2b) Estabilidad física

Las composiciones farmacéuticas, como se prepararon en lo anterior, se probaron para determinar su estabilidad física. Después de 5 meses de almacenamiento a 5°C, a temperatura ambiente, y a 40°C, se encontró una distribución de tamaños de partículas adecuada en todas las condiciones de almacenamiento. Después de 12 meses de almacenamiento a 5°C, a 25°C/65 por ciento de humedad relativa (RH), y a 30°C/65 por ciento de humedad relativa (RH), y después de 6 meses a 40°C, se encontró una distribución de tamaños de partículas adecuada en todas las condiciones de almacenamiento. Se encontró que la estabilidad física de las composiciones es satisfactoria en condiciones a largo plazo de 5°C durante 12 meses, y en condiciones aceleradas de 25°C/60 por ciento de humedad relativa (RH) durante 6 meses. Se encontró que la estabilidad física de las composiciones es muy buena.

2c) Prueba de ciclaje de temperatura

Las composiciones farmacéuticas, Variedades B y C, se probaron en una prueba de ciclaje de temperatura. Las muestras se

ciclaron entre 40 °C y 5 °C en intervalos de 24 horas durante un mes. Después se analizaron las características físicas de las muestras.

No se observaron cambios de la apariencia visual y microscópica. Se pudo observar un fuerte aumento de la viscosidad del ungüento.

2d) Prueba de congelación y descongelación

Las composiciones farmacéuticas, Variedades B y C, se probaron en una prueba de congelación y descongelación. Las muestras se almacenaron durante cuatro ciclos completos de congelación-descongelación a -20 °C durante 6 días, seguidos por 1 día a 25 °C/60 por ciento de humedad relativa (RH). Las muestras se sacaron después de 28 días, y se analizaron las características físicas de las muestras. No se observaron cambios de la apariencia visual y microscópica, y no cambió la viscosidad del ungüento.

2e) Prueba en el uso

La composición farmacéutica, Variedad B, se probó en una prueba en el uso.

La muestra se colocó en tubos de aluminio blancos (10 gramos) con laca protectora interna, sin impresión, con membrana, equipados con una tapa de rosca blanca con punta integrada.

Se removió aproximadamente 0.1 gramo del ungüento a partir del tubo de 10 gramos dos veces al día (en la mañana y en la tarde) durante 7 y 14 días laborales. Después de cada remoción del

ungüento, los tubos se cerraron herméticamente, y se guardaron a 25°C hasta la siguiente remoción.

Después de un período en uso de 7 días y de 14 días a 25°C, el ensayo del compuesto de la fórmula (II) permaneció sin cambios.

5

3. Dermatitis alérgica por contacto (ACD) en cerdos domésticos:

Para la sensibilización, 500 microlitros de 2,4-dinitro-fluorobenceno al 10 por ciento (DNFB, disuelto en sulfóxido de dimetilo (DMSO): acetona : aceite de oliva [1:5:3, volumen/volumen/volumen]) se aplicaron epicutáneamente en volúmenes divididos sobre los costados laterales internos y en la base de ambas orejas, y sobre ambas ingles. Una semana después, se provocaron reacciones de hipersensibilidad cutánea con 15 microlitros de DNFB al 1 por ciento en 12 a 16 sitios sobre el lomo dorsolateral rasurado. Los sitios de prueba, de un tamaño de 7 cm², se arreglaron craneocaudalmente sobre ambos lados dorsales. Se aplicaron muestras de cincuenta microlitros de las formulaciones en 2 sitios de prueba cada una, sobre los lados derechos, a las 0.5 y 6 horas después del estímulo en el día 8. Los sitios izquierdos contralaterales se trataron de una manera similar con el vehículo (placebo) solo. Los sitios de prueba se examinaron clínicamente 24 horas después del estímulo, cuando la inflamación llegó a su pico. Los cambios se calificaron sobre una escala de 0 a 4 (Tabla 3-1), permitiendo tener una calificación máxima combinada de 12 por sitio designado.

25

Tabla 3-1

**Calificación de los signos clínicos de los sitios de prueba
afectados con dermatitis alérgica por contacto (ACD)**

5

10

15

20

Califi- cación	Eritema / Intensidad	Eritema / Extensión	Induración
0	ausente	ausente	ausente
1	escasamente visible	pequeñas manchas	escasamente palpable
2	leve	manchas grandes	endurecimiento leve
3	pronunciado	confluente	endurecimiento pronunciado
4	grave (o decoloración lívida)	enrojecimiento homogéneo del sitio de prueba	endurecimiento pronunciado y elevado del sitio de prueba

25

Los resultados se resumen en la Tabla 3-2.

Tabla 3-2
Calificación de la inhibición de la dermatitis alérgica por
contacto (ACD) clínica mediante las preparaciones de los
compuestos

5		Preparación	% de inhibición compa- rándose con los contro- les tratados con vehículo	Significado estadístico
10		0.5% crema + ácido linoleico*	22	p < 0.01
		0.5% crema - ácido linoleico**	13	ns
15		0.5% ungüento Var A	16	p < 0.05
		1.0% ungüento Var B	38	p < 0.001
		1.0% en propilenglicol/ etanol, 7/3 (vol/vol)	33	p < 0.01

20 * 0.5 por ciento de crema + ácido linoleico - componentes:
 compuesto de la fórmula II: 0.50 por ciento, glicerina anhidra: 64.45
 por ciento, Miglyol 812 (triglicérido Mikett): 25.00 por ciento, Sedefos
 75: 9.00 por ciento, butil-hidroxi-tolueno: 0.05 por ciento, ácido
 linoleico: 1.00 por ciento.

25 ** 0.5 por ciento de crema - ácido linoleico - componentes:

compuesto de la fórmula II: 0.50 por ciento, glicerina anhidra: 65.45 por ciento, Miglyol 812 (triglicérido Mikett): 25.00 por ciento, Sedefos 75: 9.00 por ciento, butil-hidroxi-tolueno: 0.05 por ciento.

5

4. Estudio de penetración/permeabilidad de la piel *in vivo* de la formulación de tipo de suspensión en cerdos

Con el objeto de determinar el flujo (la penetración) del compuesto epicutáneamente aplicado en la dermis bajo condiciones *in vivo*, se trataron áreas de un tamaño de 4 cm² sobre el lomo dorsolateral de los cerdos con las formulaciones de los compuestos 8, 4, 2, y 1 horas antes de la disección. La epidermis se removió a partir de la piel cortada después de la separación por calor, y se analizaron las muestras perforadas de 6 milímetros de hojas dérmicas de 1 milímetro de espesor a partir de la piel desepidermizada, para determinar las concentraciones de los compuestos. Este procedimiento hizo posible hacer determinaciones confiables de los niveles de fármaco en la dermis sin el riesgo de contaminación de los analitos con el fármaco residual no absorbido presente sobre la superficie de la piel o atrapado en el estrato córneo superficial.

Los niveles de fármaco obtenidos en la dermis se enlistan en la Tabla 4-1.

25

Tabla 4-1

**Niveles de fármaco e la dermis de cerdo después de la aplicación
tópica *in vivo***

	Ungüento Var B (1.0%)		Ungüento Var A (0.5%)	
Tiempo [hr]	Concentración promedio (µg/g)	SEM (n)	Concentración promedio (µg/g)	SEM (n)
1	0.399	0.102 (8)	0.077	0.025
2	0.496	0.209 (8)	0.216	0.069
4	0.199	0.049 (8)	0.284	0.126
8	0.426	0.177 (8)	0.281	0.062

Las concentraciones alcanzadas en la piel después de la aplicación del 1 por ciento y del 0.5 por ciento de ungüento durante 1 a 8 horas fueron comparables con los niveles alcanzados en el ensayo de penetración en la piel *in vitro* en la piel entera después de 48 horas.(véase más adelante).

Penetración en el estrato córneo de la piel del cerdo *in vivo*

La parte lateral de los muslos de cerdos domésticos se trataron tópicamente con ungüento Variedad B (1.0 por ciento) 2 horas y,

contralateralmente 0.5 horas antes de la disección de las muestras de piel tratadas. El exceso de material aplicado se removió limpiando con una toalla de papel. Se utilizaron cintas D Squame® (de 2.2 centímetros de diámetro, CuDerm) para remover en serie 40 capas en serie del estrato córneo utilizando un émbolo accionado por presión de aire para obtener una presión uniforme. Los niveles de los compuestos se analizaron y se normalizaron al área de piel desprendida.

Los niveles de los compuestos en el estrato córneo (la suma de 40 extractos desprendidos con la cinta) sumaron un total de 3.6 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y 7.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 0.5 y 2 horas después de la aplicación del ungüento Variedad B (1.0 por ciento), respectivamente.

5. Penetración/permeación en la piel *in vitro* en piel abdominal de cadáver humano

Preparación de la piel

La piel abdominal de cadáver humano congelada se obtuvo en el West Hungarian Regional Tissue Bank, Győr, Hungría (lote No. 090620-9 (= lote 1), y 090609-8 (= lote 2), a partir de un donador femenino de 69 años de edad y de uno de 61 años de edad, respectivamente. Antes de iniciar el experimento, la piel se mantuvo a -20°C durante aproximadamente 4 meses. Las muestras de piel descongeladas se dermatomizaron hasta un grosor de 500 micras con un dermatomo Aesculap (Aesculap AG, Tuttlingen, Alemania), se cortaron para ajustarse en el área de difusión, y se ensamblaron

entre las cámaras donadora y receptora de las celdas de difusión Franz (Franz 1975).

Determinación de la integridad de la piel

La integridad de la piel se determinó mediante la evaluación de la permeación del agua tritiada ($^3\text{H}_2\text{O}$) a través de la piel; se aplicaron 400 microlitros de $^3\text{H}_2\text{O}$ (0.1 MBq/mL) a la superficie de la piel. Después de 30 minutos de equilibrarse, el $^3\text{H}_2\text{O}$ se removió de la piel con hisopos de algodón; se muestrearon 2 mililitros de la fase receptora (la composición del fluido receptor se describe más adelante) con el objeto de medir la fracción de $^3\text{H}_2\text{O}$ que se permeó a través de la piel. La radioactividad en la fase receptora se midió mediante recuento de centelleos de líquido en un Sistema de Centelleo de Líquido 2500 TR (Packard Instr. Co., Meriden, CT, EUA). Para el la corrección del apagado, se empleó un método externo estándar. Las curvas de corrección de apagado se establecieron por medio de estándares sellados (Packard Instr.)

Determinación de la permeación a través de la piel *in vitro* y penetración en la piel

La piel se utilizó como una membrana para separar las cámaras donadora y receptora de las celdas estáticas manuales Franz (volumen de aproximadamente 7.3 mililitros, diámetro interno de 16 milímetros). La cámara receptora se llenó con el fluido receptor (solución acuosa al 0.5 por ciento de Brij 78 [Volpo20]) para estimular las condiciones fisiológicas humanas y la remoción sistémica del fármaco a partir de la piel. El fluido receptor contenía

además 100 Unidades/mililitro de una mezcla de penicilina/estreptomicina al 1 por ciento para prevenir la contaminación microbiológica.

Las áreas de piel efectivas para la difusión y los volúmenes del compartimiento receptor estuvieron en el intervalo de 1.78 a 2.14 centímetros cuadrados (promedio de 2.01 centímetros cuadrados), y de 6.98 a 7.54 mililitros, respectivamente. La temperatura de las celdas se mantuvo constante utilizando un baño de agua circulante a $34^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Se utilizaron constantemente barras de agitación magnética durante todo el experimento para asegurar la uniformidad del receptor.

Recolección y manejo de las muestras

Las formulaciones a-c (Tabla 5) en cantidades de 243 a 305 miligramos, y 0.300 mililitros de la formulación d, se aplicaron como una sola dosis sobre las muestras de piel montadas sobre las celdas de difusión Franz (correspondientes al tiempo de muestreo = 0 horas, de 3 a 4 celdas por formulación). Las formulaciones se dejaron sobre la piel durante 48 horas. Para evitar la evaporación y el resecamiento de las formulaciones, los compartimientos donadores de las celdas Franz se semi-obstruyeron con Parafilm (Parafilm® M) con orificios. Para la determinación del agente activo que se permeaba a través de la piel, se recolectaron alícuotas de 200 microlitros del fluido receptor a partir del compartimiento receptor a las 4, 7, 20, 25.5, 28, 31, 44, y 48 horas después de la aplicación. El volumen tomado a partir del compartimiento receptor

fue reemplazado cada vez con el mismo volumen de fluido receptor fresco con el objeto de mantener constante el volumen de fluido receptor total durante todo el período del ensayo.

Al final del período de tratamiento (48 horas después de la
5 aplicación), se removi6 cuidadosamente la formulaci6n residual
sobre la superficie de cada muestra de piel con un aplicador de
hisopo de algod6n, y el 6rea de la aplicaci6n se lav6 con un algod6n
que contenía agua, y se sec6 suavemente con nuevos aplicadores de
algod6n. El procedimiento se repiti6 tres veces. Entonces se separ6
10 el estrato c6rneo a partir de la piel mediante 21 desprendimientos
con cinta utilizando una cinta adhesiva comercial (Scotch® 550, 3M).
El primer desprendimiento se desech6 con el objeto de evitar la
contaminaci6n potencial a partir de la formulaci6n, y los 20
desprendimientos restantes se colocaron en frascos (los
15 desprendimientos n6meros 2-6, 7-11, 12-16, 17-21 se pusieron
juntos). Se tomaron biopsias del 6rea tratada de la piel desprendida
con una perforadora de 1.2 centímetros de diámetro, y se pesaron.
Los fluidos receptores, los desprendimientos con cinta, y las pieles
desprendidas se congelaron y se mantuvieron a -20°C hasta el
20 an6lisis. La concentraci6n del depsip6ptido c6clico de la f6rmula (II)
en las muestras se determin6 mediante un an6lisis de LC-MS/MS
validado; el l6mite inferior de la cuantificaci6n fue de 0.5
nanogramos/mililitro (fluido receptor y desprendimientos) o de 5
nanogramos/gramo (muestras de piel).

Tabla 5 - Resultados(promedio $\pm$ SD [intervalo], n = 1 - 4)

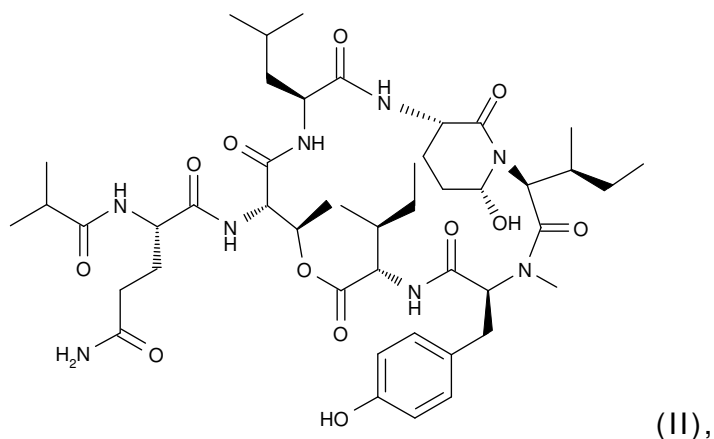
5	Formulación/ depsipéptido cíclico de la fórmula (II)	Ungüento Var D (0.1%)	Ungüento Var A (0.5%)	Ungüento Var B (1.0%)	1% en propilen- glicol / etanol 7/3 (vol/vol)
10	Concentración en el estrato córneo: 2-21 desprendimientos (ng/cm ²)	3270 [2730- 3810]	5330 $\pm$ 3730 [2090-10600]	4920 $\pm$ 3180 [1250-6680]	50.3 $\pm$ 62.1 [0.00-120]
15	Concentración en la piel después de 48 horas (ng/cm ²)	2.17 $\pm$ 3.68 [0.187-7.69] 0.330 $\pm$ 0.013 ^a	11.4 $\pm$ 15.1 [1.02-33.7] 3.90 $\pm$ 0.259 ^a	20.8 $\pm$ 32.4 [0.479-68.5] 4.91 $\pm$ 0.749 ^a	185 $\pm$ 196 [1.32- 391]
20	Concentración en la piel después de 48 horas (ng/g)	48.1 $\pm$ 83.3 [5.08-173] 6.40 $\pm$ 0.144 ^a	204 $\pm$ 300 [16.9-652] 54.7 $\pm$ 3.36 ^a	370 $\pm$ 606 [9.63-1270] 70.1 $\pm$ 10.3 ^a	3520 $\pm$ 3620 [39.4-7260]
25	Flujo [intervalo] (ng/cm ² /h)	0.825 $\pm$ 1.65 [0.00-3.30] 0.00 $\pm$ 0.00 ^a	0.970 $\pm$ 1.94 [0.00-3.88] 0.00 $\pm$ 0.00 ^a	4.63 $\pm$ 9.26 [0.00-18.5] 0.00 $\pm$ 0.00 ^a	25.0 $\pm$ 26.0 [0.00-51.8]
	Tiempo de reposo (h)	0.422 NC ^a	15.4 NC ^a	13.2 NC ^a	17.9
	^a valor más alto (valor extremo) excluido, SD calculada para n>2				

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica, la cual comprende un depsipéptido cíclico de la fórmula (II):

5

10



una matriz hidrofóbica, y un agente de consistencia.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma de un ungüento hidrofóbico.

15

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 a 2, en donde la matriz hidrofóbica incluye uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo que consiste en parafinas, aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras, perfluorocarbonos, semi-perfluorocarbonos y polisiloxanos líquidos.

20

4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la matriz hidrofóbica incluye cuando menos dos tipos de hidrocarburos seleccionados a partir de aceite mineral, petrolato, y cera microcristalina.

25

5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente de consistencia es miristato de isopropilo.

6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual además comprende uno o más
5 excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste en antioxidantes, agentes gelificantes, agentes de ajuste del pH / reguladores, potenciadores de la penetración, conservadores, (co-)solventes, y estabilizantes.

7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende además uno o más potenciadores de la penetración.

8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el depsipéptido cíclico de la fórmula (II) está presente en una cantidad de entre el 0.1 y el 5 por ciento en
15 peso de la composición total, el agente de consistencia está presente en una cantidad de entre el 2.5 y el 20 por ciento en peso de la composición total, y la matriz hidrofóbica contiene hasta el 66 por ciento en peso de aceite mineral, hasta el 98 por ciento en peso de petrolato, y hasta el 25 por ciento en peso de cera microcristalina.

9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de, o para utilizarse en el tratamiento de, enfermedades inflamatorias y/o hiperproliferativas y pruríticas de la piel, tales como acné, dermatitis atópica, soriasis, soriasis pustular, rosácea, queloides, escaras hipertróficas, síndrome de Netherton u otras dermatosis pruríticas, tales como prurigo
25

nodularis, comezón no especificada de los ancianos, así como otras enfermedades con disfunción de la barrera epitelial, tales como piel envejecida.

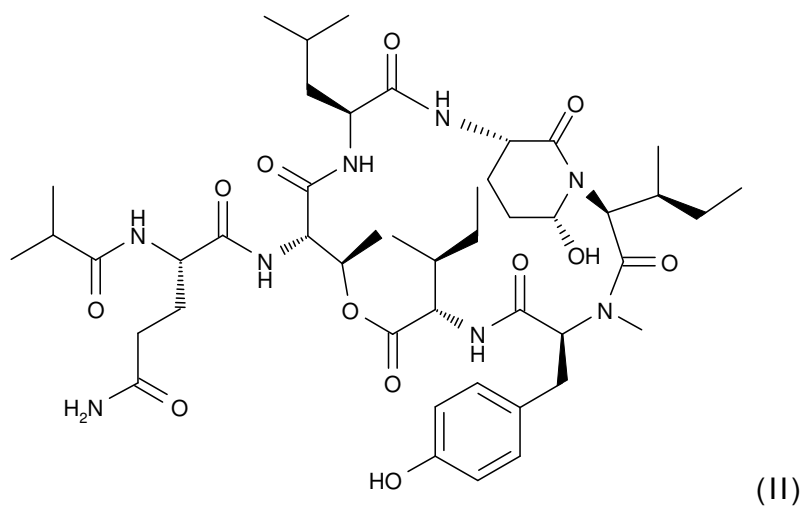
10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o hiperproliferativas y pruríticas de la piel, tales como dermatitis atópica, soriasis, soriasis pustular, rosácea, queloides, escaras hipertróficas, acné, síndrome de Netherton u otras dermatosis pruríticas, tales como prurigo nodularis, comezón no
10 especificada de los ancianos, así como otras enfermedades con disfunción de la barrera epitelial, tales como piel envejecida.

11. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición dermatológica, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una
15 composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

12. Un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o hiperproliferativas y pruríticas de la piel, seleccionadas a partir de dermatitis atópica, soriasis, soriasis pustular, rosácea, queloides, escaras hipertróficas, acné, síndrome
20 de Netherton u otras dermatosis pruríticas, incluyendo prurigo nodularis, comezón no especificada de los ancianos, y enfermedades con disfunción de la barrera epitelial, incluyendo piel envejecida, comprendiendo este método administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una composición de
25 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

RESUMEN

La invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas tópicas en donde el agente activo es un depsipéptido cíclico de la fórmula (II):



y a métodos para la elaboración de estas composiciones.

* * * * *

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54634 - WO - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2012/051946	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18/04/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 20/04/2011
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

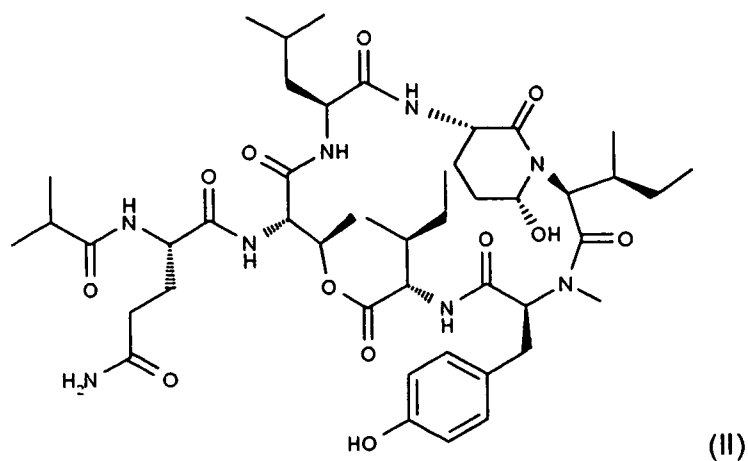
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2012/051946

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention relates to novel topical pharmaceutical compositions in which the active agent is a cyclic depsipeptide of formula (II)



and to methods for manufacturing such compositions.

The application discloses in particular hydrophobic ointments comprising a hydrophobic base and a consistency agent, preferably isopropyl myristate

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/051946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/06 A61K38/15 A61K47/06 A61K47/14 A61K9/00 A61P17/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td style="vertical-align: top;"> WO 2009/024527 A1 (NOVARTIS AG [CH]; KRASTEL PHILIPP [DE]; LIECHTY BRIGITTA-MARIA [CH]; M) 26 February 2009 (2009-02-26) cited in the application page 25; compound (II) page 45, paragraph 5 page 75; example 3 claims 13-15 ----- </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td style="vertical-align: top;"> WO 2011/003858 A2 (NOVARTIS AG [CH]; BERGHAUSEN JOERG [CH]; HAUG CLAIRE [CH]; HERBIG MICH) 13 January 2011 (2011-01-13) page 11 - page 12 page 7, line 28 - line 30 ----- </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-12</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 2009/024527 A1 (NOVARTIS AG [CH]; KRASTEL PHILIPP [DE]; LIECHTY BRIGITTA-MARIA [CH]; M) 26 February 2009 (2009-02-26) cited in the application page 25; compound (II) page 45, paragraph 5 page 75; example 3 claims 13-15 -----	1-12	Y	WO 2011/003858 A2 (NOVARTIS AG [CH]; BERGHAUSEN JOERG [CH]; HAUG CLAIRE [CH]; HERBIG MICH) 13 January 2011 (2011-01-13) page 11 - page 12 page 7, line 28 - line 30 -----	1-12
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	WO 2009/024527 A1 (NOVARTIS AG [CH]; KRASTEL PHILIPP [DE]; LIECHTY BRIGITTA-MARIA [CH]; M) 26 February 2009 (2009-02-26) cited in the application page 25; compound (II) page 45, paragraph 5 page 75; example 3 claims 13-15 -----	1-12									
Y	WO 2011/003858 A2 (NOVARTIS AG [CH]; BERGHAUSEN JOERG [CH]; HAUG CLAIRE [CH]; HERBIG MICH) 13 January 2011 (2011-01-13) page 11 - page 12 page 7, line 28 - line 30 -----	1-12									
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.											
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family							
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family										
Date of the actual completion of the international search 6 July 2012		Date of mailing of the international search report 17/07/2012									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kollmannsberger, M									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/051946

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009024527	A1	26-02-2009	AR 068343 A1 11-11-2009
		AU 2008290567 A1 26-02-2009	
		CA 2696570 A1 26-02-2009	
		CO 6260099 A2 22-03-2011	
		CR 11251 A 08-03-2010	
		EA 201000329 A1 30-08-2010	
		EC SP109968 A 31-03-2010	
		EP 2183273 A1 12-05-2010	
		JP 2010536731 A 02-12-2010	
		KR 20100044893 A 30-04-2010	
		MA 31701 B1 01-09-2010	
		NZ 583284 A 27-04-2012	
		PE 10072009 A1 14-08-2009	
		SV 2010003485 A 23-03-2011	
		TW 200922613 A 01-06-2009	
		US 2009156472 A1 18-06-2009	
		WO 2009024527 A1 26-02-2009	
		ZA 201000776 A 27-10-2010	

WO 2011003858	A2	13-01-2011	AR 077549 A1 07-09-2011
		CA 2767440 A1 13-01-2011	
		CN 102470134 A 23-05-2012	
		EP 2451458 A2 16-05-2012	
		KR 20120041745 A 02-05-2012	
		SG 176955 A1 30-01-2012	
		TW 201113258 A 16-04-2011	
		US 2011112121 A1 12-05-2011	
		WO 2011003858 A2 13-01-2011	
