



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 662**

51 Int. Cl.:
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05787388 .7**
96 Fecha de presentación : **28.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1932525**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **Preparaciones para el cuidado de la piel que contienen mupirocina y dipropionato de betametasona.**

30 Prioridad: **02.09.2005 MX PA05009381**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2011

73 Titular/es: **LABORATORIOS DERMATOLÓGICOS
DARIER, S.A. de C.V.
Insurgentes Sur 3579 Torre 3, Piso 8
Col. Tlalpan Centro
14000 Mexico D.F., MX**

72 Inventor/es: **Soto Gutiérrez, Manuel**

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 357 662 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparaciones para el cuidado de la piel que contienen mupirocina y dipropionato de betametasona

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una preparación tópica para el cuidado de la piel en forma de pomada que contiene dipropionato de betametasona y mupirocina como principios activos y un portador formulado con todos o algunos de los siguientes componentes: aceite de ricino hidrogenado, polietilenglicoles y conservantes.

10

Antecedentes de la invención

Las aplicaciones terapéuticas del producto a patentar, teniendo en cuenta la combinación de ambos principios activos, son las siguientes:

15

En infecciones cutáneas primaria y secundaria, como:

20

- a) Impétigo
- b) Hypoderma
- c) Celulitis
- d) Balanitis
- e) Foliculitis
- f) Forunculosis
- g) Styme
- h) Abrasiones
- i) Quemaduras infectadas
- j) Psoriasis infectada
- k) Úlceras infectadas

25

30

Para el alivio de las manifestaciones inflamatorias de la dermatosis hiperqueratósica y dermatosis seca que responden a los corticosteroides como la psoriasis, dermatitis atópica crónica, neurodermatitis (liquen simple crónico), liquen plano, eczema (que incluye eczema numular, eczema de manos, dermatitis eczematosas), dishidrosis (pomfolix), dermatitis seborreica del cuero cabelludo, ictiosis vulgar y otras afecciones ictiosicas.

35

Es posible encontrar en el estado de la técnica que la mupirocina es un antibiótico de amplio espectro, obtenido por fermentación de *Pseudomonas fluorescens* y que el dipropionato de betametasona es un corticosteroide fluorado sintético.

40

El dipropionato de betametasona es un corticosteroide sintético para el uso tópico dermatológico que a dosis farmacológicas muestra efectos antiinflamatorios, antipruriginosos y vasoconstrictores. Esto se debe a la estabilización de la membrana lisosómica, que impide la liberación extracelular de los mediadores de la inflamación. Además el dipropionato de betametasona en la piel tiene un efecto inhibitorio de la síntesis de poliaminas, un componente activo del crecimiento y la proliferación celulares. También produce supresión del sistema inmunológico, inhibición de la síntesis de ADN de los queratinocitos y vasoconstricción. Con esto, se demuestra el papel del dipropionato de betametasona en la eficiencia, la eficacia, la seguridad y la capacidad de absorción en el sitio de acción.

45

La mupirocina inhibe la síntesis *in vivo* de proteínas bacterianas, evitando la incorporación de isoleucina (Ile) a la proteína mediante la unión reversible y específica a la isoleucil ARNt sintasa bacteriana (Fig. 4). Debido a este mecanismo de acción, la mupirocina no muestra ninguna resistencia cruzada con otros antibióticos como: cloranfenicol, eritromicina, ácido fusídico, gentamicina, lincomicina, meticilina, neomicina, novobiocina, penicilina, estreptomycin, y tetraciclina.

50

La mupirocina es un agente antibacteriano que inhibe el crecimiento de bacterias Gram positivas y Gram negativas. Las bacterias sensibles a la acción de la mupirocina *in vitro* incluyen cepas aeróbicas de *Staphylococcus aureus* (que incluyen cepas resistentes a la meticilina y cepas productoras de beta lactamasas), *Staphylococcus epidermidis*, otros estafilococos como estreptococos α hemolíticos coagulasa positivo o negativo, estreptococos beta hemolíticos, estreptococos del grupo A (que incluyen *S. pyogenes*), otros estreptococos beta (que incluyen *S. agalactiae*), estreptococos tipo D (que incluyen *S. faecalis* y *S. faecium*), estreptococos del grupo *viridians*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium hofmanii*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae* (que incluye cepas productoras de beta lactamasas), *Neisseria gonorrhoeae* (que incluye cepas productoras de beta lactamasas), *Neisseria meningitidis*, *Brahmella catarrhalis* y *Pasteurella multocida*, y aislados anaeróbicos de *Peptostreptococcus anaerobius*, *Clostridium difficile* y *Clostridium sporogenes*.

60

Se sabe también que el PEG 40 aceite de ricino hidrogenado es un triglicérido de ácidos grasos. Es un polietilenglicol derivado del aceite de ricino hidrogenado con un promedio de 40 moles de óxido de etileno.

Por otro lado, es ampliamente conocido que el Polietilenglicol 600 y el PEG 150 distearato son productos de policondensación de agua y óxido de etileno o también conocidos como glicoles polietilénicos con pesos

moleculares que van de 200 a 8.000. Puede utilizarse sólo uno o una combinación de diferentes polietilenglicoles con distintos pesos moleculares como espesantes y/o portadores principales.

Existe a nivel de la membrana celular un mecanismo antiinflamatorio, que actúa de dos maneras: por acción directa o a través de la lipocortina que a su vez inhibe la fosfolipasa A2, bloqueando así la activación del ácido araquidónico y evitando la producción de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos y por lo tanto reduciendo el proceso antiinflamatorio.

Se han identificado receptores específicos de corticosteroides en la piel tanto en la epidermis humana normal como en los fibroblastos dérmicos con los que se correlaciona su efecto antiproliferativo. La actividad inmunosupresora de los corticosteroides tópicos se debe a que estas moléculas ocasionan una reducción de células de Langerhans, una inhibición de la actividad de las células T mediante la inducción de apoptosis en las mismas y de eosinófilos, así como el bloqueo del ciclo celular.

Savant *et al.*, llevó a cabo un estudio dirigido a determinar la eficacia terapéutica y la seguridad de la pomada de mupirocina 2%/dipropionato de betametasona 0,05% en el tratamiento de la dermatosis infectada. Para ello, fueron invitados diferentes médicos especializados de diferentes partes de la India, quienes analizaron prospectivamente la evolución clínica de los pacientes inscritos en el estudio durante un período de 7 días. Los pacientes participantes se aplicaron este medicamento tres veces al día tanto en las infecciones primarias complicadas por algún tipo de dermatosis como en las dermatosis infectadas secundariamente. En el estudio se incluyeron un total de 251 pacientes y 27 médicos; la pomada de mupirocina 2%/ dipropionato de betametasona 0,05% demostró una eficacia del 94,8% en las dermatosis infectadas; más del 70% de estos pacientes presentaron una mejoría clínica después de 7 días de iniciar el tratamiento. No se registraron efectos adversos durante el tratamiento. Con estos datos los médicos participantes llegaron a la conclusión de que la pomada de mupirocina 2%/dipropionato de betametasona 0,05% demostraba ser un medicamento seguro y eficaz para el tratamiento de las dermatosis.

Objetos de la invención

Uno de los objetos de la presente invención es hacer posible un medicamento que tenga una acción terapéutica específica contra las infecciones cutáneas primarias y secundarias así como el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de la dermatosis.

Otro objeto es tener un producto que asegure un espectro de actividad amplio contra la mayoría de las especies bacterianas implicadas en las infecciones cutáneas y que tenga además un alto nivel de actividad contra los estafilococos y los estreptococos, incluyendo las cepas multirresistentes.

Otro objeto más es producir un medicamento cuya acción terapéutica no se vea afectada por el tamaño del inóculo, y que no tenga además ningún potencial de sensibilización, proporcionando así el producto con un perfil de seguridad excelente para su uso por el paciente, y que tenga además la capacidad de contrarrestar los posibles efectos secundarios de uno de los componentes con el efecto del otro.

Otro objeto más es conferir a los compuestos activos una penetración o absorción percutánea rápida y más elevada.

Resumen de la invención

La absorción percutánea de los corticosteroides viene determinada por muchos factores, como la integridad de la barrera epidérmica, el uso de apósitos o ropa en el sitio de la aplicación, etc. Como todos los corticosteroides tópicos, la absorción percutánea del dipropionato de betametasona aumenta en procesos inflamatorios de la piel y con el uso de apósitos oclusivos. Una vez absorbidos, dichos corticosteroides tópicos presentan un perfil farmacocinético similar al de los corticosteroides sistémicos. Pueden unirse a las proteínas plasmáticas a diferentes concentraciones, se metabolizan principalmente en el hígado y se excretan a través de los riñones y los conductos biliares.

El uso extendido de corticosteroides tópicos en dermatología se debe a sus efectos antiinflamatorios, antiproliferativos e inmunosupresores. Los esteroides son moléculas algo hidrófobas capaces de pasar a través de las membranas celulares por difusión simple o a través de receptores específicos. El mecanismo molecular implicado en la acción antiinflamatoria comienza con su unión a los receptores citoplasmáticos, formando un complejo que se dimeriza y se transloca al núcleo y que es capaz de unirse al ADN, donde se une a elementos de respuesta a glucocorticoides, resultando en un aumento de los genes de transcripción que codifican las proteínas antiinflamatorias, como la lipocortina 1, la interleucina 10, el receptor neutral y antagonista de las endopeptidasas.

El efecto más importante se da a nivel de la inhibición de la expresión de genes relacionados con la producción de múltiples proteínas inflamatorias: citoquinas, enzimas, moléculas de adhesión y receptores; este efecto inhibitorio se debe a la interacción del receptor de corticosteroide activado y un factor de transcripción como el factor nuclear kappa B y el factor activador de la proteína 1/calpactina, que regulan la expresión de los genes inflamatorios.

Con los estudios clínicos se demostró que la pomada de mupirocina, marcada como C-14, en la parte inferior del brazo de sujetos masculinos sanos, seguida de oclusión durante 24 horas, no mostró ninguna absorción sistémica mensurable. La radioactividad mensurable se limitó a la capa córnea en estos sujetos 72 horas después de su aplicación. La pomada de mupirocina no mostró ninguna hipersensibilidad tardía, sensibilidad por contacto, fototoxicidad o sensibilidad por fotocontacto, en estudios realizados en sujetos normales.

Además, en un estudio realizado en 23 sujetos sanos se confirmó que la aplicación de la pomada de mupirocina 2% en una superficie corporal de 400 cm² una vez al día, descrita como la media de la excreción urinaria añadida correspondiente al ácido mónico 1,25% (0,2% a 3,0%) de la dosis de mupirocina total aplicada. La concentración

urinaria de ácido mónico tomada a intervalos específicos durante 24 horas hasta el día 7 del estudio oscilaba entre <0,050 y 0,637 µg/mL.

Después de varios ensayos pudo determinarse que la mupirocina tiene acción bactericida a las concentraciones obtenidas en una formulación tópica al 2%.

Se llevó a cabo un estudio en modelo animal con el fin de demostrar la eficacia de la mupirocina en comparación con antibióticos sistémicos o tópicos de diferente naturaleza química. El modelo murino utilizado consistió en heridas quirúrgicas infectadas con *S. aureus* o *S. pyogenes*. El tratamiento tópico fue aplicado a las 4 y 10 horas post-infección y el tratamiento con antibióticos sistémicos a dosis clínicamente pertinentes fue administrado a las 4, 8 y 12 horas post-infección; ambos tratamientos se continuaron 3 veces/día durante 3 días.

Entre los resultados se registró que la crema de mupirocina era estadísticamente ($p < 0,01$) más eficaz que la pomada de mupirocina en la reducción del número de bacterias presentes en las heridas. La crema de mupirocina tuvo una eficacia similar a la flucloxacilina pero fue estadísticamente más eficaz ($p < 0,001$) que la eritromicina oral. También mostró una eficacia similar a la cefalexina vs. *S. pyogenes* pero superior contra *S. aureus* ($p < 0,01$). La crema de mupirocina mostró la misma eficacia que el ácido fusídico contra *S. aureus* pero significativamente mayor contra *S. pyogenes* ($p < 0,01$).

También se utilizó en el estudio un modelo murino de impétigo infectado con *S. aureus*. Los tratamientos utilizados incluían antibióticos tópicos y sistémicos dentro de las 24 y 30 horas post-infección (así como una post-infección de 36 horas para los antibióticos por vía oral) y posteriormente 3 veces/día durante 2 días más. En el quinto día de tratamiento la crema de mupirocina resultó estadísticamente más eficaz que la pomada de mupirocina ($p < 0,01$) y la eritromicina y la cefalexina. Con estos datos se demuestra la eficacia de la crema de mupirocina como antibiótico tópico en el uso de infecciones cutáneas bacterianas como el impétigo. Con esto, se demuestra la implicación del dipropionato de betametasona en la eficiencia, seguridad y capacidad de absorción en el sitio de acción.

El aceite de ricino hidrogenado se utiliza como co-solvente para mejorar la solubilidad de la mupirocina. Además, a la concentración utilizada en la fórmula, confiere suavidad al producto. Cuando se utiliza este material como excipiente para productos destinados a aplicarse tópicamente, es relativamente no tóxico y no irritante de manera que su seguridad se demuestra de esta forma.

El PEG 150 distearato se utiliza como agente espesante que, por ser un polietilenglicol, muestra afinidad tanto por el PEG 40 aceite de ricino hidrogenado como por el polietilenglicol 600, por lo que no existe interacción o incompatibilidad de ningún tipo con el resto de los excipientes del producto. Este material cuando se utiliza como excipiente para productos destinados a aplicarse tópicamente, es relativamente no tóxico y no irritante, por lo que se demuestra así su seguridad.

El polietilenglicol 600 se utiliza como un portador que, por ser un polietilenglicol, muestra afinidad tanto por el aceite de ricino hidrogenado PEG como por el PEG 150 distearato por lo que no se da ninguna interacción o incompatibilidad de ningún tipo con el resto de los excipientes del producto. Cuando se utiliza este material como excipiente para productos destinados a aplicarse tópicamente, es relativamente no tóxico y no irritante, por lo que se demuestra así su seguridad.

Para una mejor comprensión de la invención, sigue una descripción detallada de una de sus formas de realización.

Descripción detallada de la invención

La presente preparación es un producto que tiene un amplio espectro antibacteriano, con actividad antiinflamatoria y antipruriginosa. Es una formulación que puede hacerse utilizando un proceso de fabricación que asegura la más alta calidad del producto como resultado de controles que tienen lugar durante los procesos de fabricación y acondicionamiento con una fórmula que cumple con las normas de estabilidad, en la que cada ingrediente está en equilibrio.

Debido a la acción residual antibacteriana y antiinflamatoria de la combinación de principios activos, la composición ofrece una acción de protección prolongada incluso después de las 24 horas de aplicación siempre que el producto no haya sido eliminado intencionalmente o accidentalmente. Esto permite considerar que con el uso constante de la composición de la presente invención, se obtenga una mayor eficacia terapéutica que si los productos se utilizaran incluyendo los principios activos por separado.

En los ensayos realizados sobre la composición adecuada del producto, podría establecerse que si la concentración de mupirocina se reduce prácticamente a menos del 2,0% la eficacia del producto se reduce, retrasando así la actividad terapéutica del producto alargando el tiempo de tratamiento. Además, pudo confirmarse que si la concentración activa se aumenta prácticamente más del 5%, incluso cuando todo el principio activo es absorbido no se dan efectos tóxicos o en muy pocas ocasiones el producto puede causar prurito y eritema en el paciente que desaparecen cuando se suspende el medicamento. No existen datos que demuestren un aumento en la eficiencia o eficacia del producto.

En lo referente al dipropionato de betametasona, podría establecerse que si la concentración se reduce prácticamente a partir del 0,0500% la eficacia del producto se reduce, retrasando así la actividad terapéutica del producto alargando el tiempo de tratamiento y en el peor de los casos, no se logrará la absorción activa y la actividad terapéutica será nula. Si la concentración activa se aumenta prácticamente por encima del 0,0643%, el uso excesivo y prolongado de corticosteroides tópicos podría suprimir la función pituitaria-suprarrenal, causando así una insuficiencia suprarrenal secundaria con manifestaciones de hipercortisolismo, que incluye el síndrome de Cushing y en algunas ocasiones el producto podría causar en el paciente una sensación de ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica

de contacto, maceración cutánea, infección secundaria, atrofia cutánea, estrías y miliaria, que desaparecen suspendiendo gradualmente el medicamento. No existen datos que demuestran un aumento de la eficiencia o eficacia del producto.

El producto tiene además tres excipientes, uno para lograr la disolución de los componentes activos de la molécula, otro que da viscosidad al producto y otro que es el portador de equilibrio. Estos excipientes son específicos sobre todo para lograr la estabilidad del producto. Ningún otro disolvente, ni ningún otro modificador de viscosidad, así como ningún otro portador, logran la estabilidad de los compuestos activos.

Como disolvente se hace uso del aceite de ricino hidrogenado PEG 40. Si la concentración se reduce prácticamente por debajo del 5,00% la capacidad de disolución del portador para disolver la mupirocina se reduce. Si la concentración del excipiente se aumenta prácticamente por encima del 15,0%, el producto es más caro y la función del PEG 40 aceite de ricino hidrogenado comienza a modificar las características físicas del producto haciéndolo más duro y difícil de aplicar.

Como agente de modificación de la viscosidad se hace uso del PEG 150 distearato. Si la concentración se reduce prácticamente por debajo del 10,0% el producto pierde viscosidad haciéndolo así demasiado fluido y también perdiendo su funcionalidad y haciendo su manejo incómodo por estar acondicionado en un tubo de aluminio como recipiente principal. Si la concentración de excipiente se aumenta prácticamente por encima del 20,0%, la viscosidad aumentará hasta tal punto que su acondicionamiento en el recipiente principal, el manejo del mismo y su funcionalidad se verán muy afectados hasta hacerlo aún más difícil de aplicar y desagradable para el paciente.

Por último, el portador elegido es polietilenglicol 600. Como este excipiente es el portador de equilibrio, si se observan las concentraciones del resto de los excipientes de la fórmula, no se modificará el resultado de la aplicación del producto si se utiliza por debajo del 40,0% y por encima del 80,0%.

Para determinar estos niveles estándares, se llevaron a cabo una serie de ensayos analizados en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Solubilidades a temperatura ambiente

Tabla 1

Ensayos de solubilidad para los principios activos del producto mediante mezclado a 60 rpm y a temperatura ambiente (+ = Insoluble; ++ = ligeramente soluble; +++ = soluble; ++++ = muy soluble)			
Condición	Disolvente	Mupirocina	Dipropionato de betametasona
Temperatura ambiente	Agua Purificada	+	+
	Propilenglicol	+	+
Mezclado constante	Polietilenglicol 600	+	+
	Glicerina	+	+
	PEG 40 aceite de ricino hidrogenado	++	++
	Aceite mineral	+	+

Ejemplo 2

Solubilidades a 60°C

Tabla 2

Ensayos de solubilidad para los principios activos del producto mediante mezclado a 60 rpm y a 60°C de temperatura (+ = Insoluble; ++ = ligeramente soluble; +++ = soluble; ++++ = muy soluble)			
Condición	Disolvente	Mupirocina	Dipropionato de betametasona
Temperatura ambiente	Agua Purificada	+	+
	Propilenglicol	++	++++
Mezclado constante	Polietilenglicol 600	+++	++++
	Glicerina	++	+++
	Aceite de ricino hidrogenado PEG 40	++++	++++
	Aceite mineral	++	++++

A partir de los ensayos de solubilidad presentados en la Tabla N° 1 y 2, se llega a la conclusión de que el disolvente más adecuado para disolver el dipropionato de betametasona y la mupirocina es el PEG 40 aceite de ricino hidrogenado y la condición para lograr su disolución es calentar el disolvente a 60°C.

5 Como para la determinación de la base de pomada, se sometió a ensayo una base de pomada con los siguientes componentes: vaselina blanca (portador), aceite mineral NF 85 (modificador de la textura y la apariencia), PEG 40 aceite de ricino hidrogenado (disolvente), glicerina (humectante), butil hidroxitolueno (antioxidante), metil parabeno y propil parabeno (conservantes), dipropionato de betametasona y mupirocina (ingredientes activos). El proceso de fabricación fue el siguiente: En un recipiente de tamaño apropiado se colocaron la vaselina blanca, el aceite mineral y la glicerina, esta mezcla se calentó hasta una temperatura de 75°C y a continuación se disolvió el butil hidroxitolueno con los parabenos; por separado en otro recipiente de tamaño adecuado se colocó el PEG 40 aceite de ricino hidrogenado, se calentó hasta una temperatura de 60°C y se disolvieron el dipropionato de betametasona y la mupirocina en el mismo; cuando ambas mezclas estuvieron a 60°C se mezclaron y el producto final se obtuvo después de bajar la temperatura con mezclado constante hasta alcanzar la temperatura ambiente.

10 Una vez que se obtuvo el producto se analizaron tres muestras, recogidas de diferentes partes del recipiente que contenía el producto, mediante técnicas de Evaluación Activa descritas para cada una de ellas en las monografías individuales incluidas en USP23 NF/21. Los resultados son presentados en la Tabla N° 3.

Tabla 3

Resultados obtenidos después de evaluar los principios activos para la fórmula propuesta			
Principio Activo		Evaluación	
		Resultados (%)	Especificación
Mupirocina	Muestra 1	70,5	90,0 a 110,0%
	Muestra 2	71,2	
	Muestra 3	70,7	
Dipropionato de betametasona	Muestra 1	100,6	90,0 a 110,0%
	Muestra 2	100,2	
	Muestra 3	100,2	

20 Los resultados anteriores indican que el producto es homogéneo debido a la uniformidad de los resultados obtenidos, pero se supone que la mupirocina tiene alguna incompatibilidad con algunos de los excipientes porque su evaluación está prácticamente por debajo del 30% de la media esperada.

Para probar la posible incompatibilidad de la mupirocina con uno de los excipientes se llevaron a cabo los siguientes ensayos presentados en la Tabla N° 4 y los resultados son los siguientes:

25

Tabla 4

Ensayos de incompatibilidad y resultados de la evaluación al analizar el producto inmediatamente después de ser preparado							
INGREDIENTES	ENSAYOS						
	1	2	3	4	5	6	7
Mupirocina	X	X	X	X	X	X	X
Dip. de betametasona	X	X	X	X	X	X	X
Aceite de ricino hidrogenado PEG 40	x	x	x	x	x	x	x
Butil hidroxitolueno	----	x	x	x	x	x	x
Propil parabeno	----	----	x	x	x	x	x
Metil parabeno	----	----	----	x	x	x	x
Glicerina	----	----	----	----	x	x	x
Aceite Mineral	----	----	----	----	----	x	x
Vaselina blanca	----	----	----	----	----	----	x
Evaluación de mupirocina	98,8	99,3	98,7	98,9	99,0	98,8	69,8
Evaluación de dip. de betametasona	100,2	100,3	100,2	99,8	100,2	100,4	99,3

Según los resultados puede llegarse a la conclusión de que la mupirocina en presencia de vaselina blanca sufre una posible degradación química. Luego siguió una simple incorporación del principio activo a la vaselina blanca a una

temperatura de 60°C y se vio que se forma inmediatamente un precipitado de color crema con una apariencia gomosa y dura. Con estos datos se puede llegar a la conclusión de que la mupirocina es incompatible con la vaselina blanca. Por lo tanto, se descarta esta base de pomada con la mupirocina.

A partir de los resultados obtenidos hasta ahora, se propone otra base de pomada en la que no haya ningún tipo de vaselina o cualquier hidrocarburo derivado del petróleo.

Teniendo la experiencia de que el dipropionato de betametasona y la mupirocina son solubles a 60°C en PEG 40 aceite de ricino hidrogenado y en polietilenglicol 600 (según la Tabla No. 2), se propone una formulación que tiene los siguientes ingredientes: mupirocina y dipropionato de betametasona (ingredientes activos), PEG 40 aceite de ricino hidrogenado (co-solvente), polietilenglicol 600 (portador o excipiente de equilibrio), PEG 150 distearato (espesante) y metil parabeno (conservante). El proceso de fabricación fue el siguiente: En un recipiente de tamaño adecuado se colocaron el polietilenglicol 600 y el PEG 40 aceite de ricino hidrogenado, esta mezcla se calentó hasta una temperatura de 70°C y a continuación se disolvieron el metil parabeno, la mupirocina y el dipropionato de betametasona; una vez que se disolvieron todos los ingredientes anteriores, se redujo la temperatura con mezclado constante hasta alcanzar los 60°C; a continuación se añadió el PEG 150 distearato y se continuó mezclando hasta que la mezcla fue homogénea; se obtuvo el producto final después de bajar la temperatura con mezclado constante hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Una vez que se obtuvo el producto se analizaron tres muestras, recogidas de diferentes partes del recipiente que contenía el producto, mediante técnicas de Evaluación Activa descritas para cada una de ellas en las monografías individuales incluidas en USP23 NF/21. Los resultados son presentados en la Tabla N° 5.

Tabla 5

Resultados obtenidos después de evaluar los principios activos para la fórmula propuesta			
Principio Activo		Evaluación	
		Resultados (%)	Especificación
Mupirocina	Muestra 1	98,7	90,0 a 110,0%
	Muestra 2	99,1	
	Muestra 3	99,4	
Dipropionato de betametasona	Muestra 1	99,8	90,0 a 110,0%
	Muestra 2	100,3	
	Muestra 3	100,1	

El producto también tiene unas propiedades físicas con características adecuadas para la forma farmacéutica de pomada (Apariencia: un semisólido de color blanco homogéneo esparcible, libre de partículas extrañas y con un olor característico; pH 7,5; viscosidad 80,000 cPs).

Por último, con los resultados obtenidos en la Tabla N° 5, la formulación obtenida se sometió al ensayo de estabilidad acelerada según la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Los resultados obtenidos tras el período de tres meses de ensayo fueron satisfactorios.

Después de estos ensayos y algunos otros más se obtuvieron las siguientes posibilidades de composición del producto objeto de la presente descripción.

Tabla 7

Ingredientes y sus concentraciones a ser protegidos por la presente patente	
Ingrediente	Función
mupirocina	Principio activo
Dipropionato de betametasona	Principio activo
PEG 40 aceite de ricino hidrogenado y cualquier derivado o combinación de aceite de ricino hidrogenado	Co-solvente
PEG 150 distearato y cualquier derivado o combinación de polietilenglicoles	Espesante
Polietilenglicol 600 y cualquier derivado o combinación de polietilenglicoles	Portador
Metil parabeno y sus sales, etil parabeno y sus sales, propil parabeno y sus sales, butil parabeno y sus sales, butil hidroxil anisol, bentonita, imidazolidinil urea, metabisulfito de potasio, sorbato de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, benzoato de sodio, metabisulfito de sodio, propionato de sodio, timerosal, xilitol.	Conservante

REIVINDICACIONES

1. Preparaciones para el cuidado de la piel que contienen dipropionato de betametasona y mupirocina, **caracterizados porque** comprenden:

como co-solvente, PEG 40 aceite de ricino hidrogenado, cualquier derivado del mismo, o cualquier combinación del mismo que incluya aceite de ricino hidrogenado;
 como espesante, PEG 150 distearato o cualquier combinación que lo incluya;
 y como portador, polietilenglicol 600 o cualquier combinación o derivado del mismo.

2. Preparaciones para el cuidado de la piel según la reivindicación 1, con la siguiente composición cuantitativa:

Ingrediente	Contenido de la composición
Mupirocina	2,0% - 5,0%
Dipropionato de betametasona	0,05% - 0,06%
Aceite de ricino hidrogenado	5,0% - 15,0%
PEG 150 distearato	10,0% - 20,0%
Polietilenglicol 600	40,0% - 80,0 %