



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 469**

51 Int. Cl.:
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05777135 .4**
96 Fecha de presentación : **15.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1758588**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2007**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un ungüento oleaginoso y dos principios activos en forma solubilizada.**

30 Prioridad: **17.06.2004 FR 04 06609**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.06.2011

73 Titular/es: **GALDERMA S.A.**
Zugerstrasse 8
6330 Cham, CH

72 Inventor/es: **Zanutto, Leslie;**
Orsoni, Sandrine y
Barthez, Nathalie

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 360 469 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

[0001] La presente invención se relaciona con el campo de la formulación de principios activos de cara a una aplicación farmacéutica tópica.

5 [0002] La presente invención se relaciona más particularmente con una composición farmacéutica estable y anhidra que contiene un ungüento oleaginoso y, a modo de principios activos, calcitriol y 17-propionato de clobetasol, con su procedimiento de preparación y con su utilización para el tratamiento tópico de la psoriasis y otros trastornos cutáneos.

10 [0003] El calcitriol es un análogo de la vitamina D y se utiliza especialmente para regular la tasa de calcio en el organismo. La vitamina D y sus derivados son generalmente utilizados en dermatología en el tratamiento de la psoriasis, ya que limitan la producción excesiva de células cutáneas sobre las superficies afectadas y poseen ventajas probadas para el tratamiento de esta afección, que se caracteriza especialmente por la presencia de lesiones espesas, escamosas y secas.

15 [0004] El 17-propionato de clobetasol es un corticosteroide. El mecanismo de acción de los corticosteroides es atribuido a su inhibición de los procesos inflamatorios (Lange K et al., Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 13(2): 93-103 (2000)).

20 [0005] El documento EE.UU. 4.610.978 describe composiciones para aplicación tópica en el tratamiento de las enfermedades dermatológicas, tales como, por ejemplo, la psoriasis, que contienen calcitriol. Estas composiciones pueden además contener un corticosteroide tal como, por ejemplo, la hidrocortisona o la dexametasona. Los documentos WO 00/64450 y WO 02/34235 describen composiciones farmacéuticas para uso dérmico que contienen vitamina D o un análogo de la vitamina D y un corticosteroide. Los ejemplos dados se relacionan más particularmente con composiciones que contienen calcipotriol (análogo de la vitamina D) y betametasona (corticosteroide). La comparación de las medidas de la eficacia en pacientes afectados de psoriasis de una composición que contiene calcipotriol solo, betametasona sola o la asociación de los dos principios activos muestra que el efecto obtenido por la asociación corresponde a un efecto aditivo. Así, respecto a este documento, el experto en la técnica no podía imaginar en modo alguno que la asociación de un análogo de la vitamina D con un corticosteroide pueda presentar un efecto sinérgico. Además, este documento no describe específicamente la asociación de propionato de clobetasol con calcitriol.

30 [0006] En el documento FR 2.848.454, la Solicitante descubrió que la asociación del calcitriol con propionato de clobetasol permitía obtener un efecto sinérgico en el tratamiento de ciertas afecciones dermatológicas, tales como la psoriasis, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto y la dermatitis seborreica.

35 [0007] Sin embargo, la asociación en una misma composición farmacéutica de calcitriol con propionato de clobetasol no deja de plantear algunos problemas. En efecto, el calcitriol es inestable en los medios acuosos, y más particularmente a los pH ácidos, mientras que el 17-propionato de clobetasol es inestable en un ambiente básico.

40 [0008] En consecuencia, conviene formular estos principios activos en composiciones de tipo anhidro. Las composiciones anhidras actualmente disponibles, que permiten la formulación de principios activos sensibles al agua, aun asegurándoles una buena estabilidad química, son generalmente composiciones de tipo ungüento. Estas composiciones de tipo ungüento están principalmente constituidas por vaselina, por aceite mineral y/o por aceite vegetal. Sin embargo, los tratamientos actualmente en el mercado contienen ya sea un elevado porcentaje de vaselina para favorecer la oclusividad y la penetración del principio activo, ya sea un elevado porcentaje de glicol propenetrante con el fin de favorecer la penetración del principio activo, pero son pegajosos y pueden provocar problemas de intolerancia (véase el artículo «The critical role of the vehicle to therapeutic efficacy and patient compliance», Piacquadro et al., J. Am. Acad. Dermatol., Agosto de 1998).

[0009] Las composiciones de tipo ungüento actualmente en el mercado no siempre se prestan a la formulación del principio activo en forma solubilizada.

50 [0010] Uno de los fines de la presente invención es proponer una composición farmacéutica anhidra destinada a una aplicación tópica y que permite librarse de los inconvenientes antes citados.

[0011] Otro fin de la presente invención es proponer una composición farmacéutica anhidra destinada a una aplicación tópica cuyos principios activos están en forma solubilizada y presentan una estabilidad prolongada.

55 [0012] Otro fin de la presente invención es proponer una composición farmacéutica anhidra destinada a una aplicación tópica y que presenta una muy buena tolerancia.

[0013] Así, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica anhidra destinada al tratamiento de la psoriasis, **caracterizada por** contener un ungüento oleaginoso que incluye

al menos una manteca y, a modo de principios activos, calcitriol y 17-propionato de clobetasol, y un constituyente seleccionado entre la vaselina y/o el aceite de parafina, estando cada uno de dichos principios activos en forma solubilizada en dicha composición.

- 5 **[0014]** Por forma solubilizada, se entiende una dispersión en el estado molecular en un líquido, no siendo visible ninguna cristalización del principio activo a simple vista ni incluso al microscopio óptico en polarización cruzada.
- [0015]** Ventajosamente, la cantidad de calcitriol en forma solubilizada en la composición según la invención es del 0,00001 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,0001 al 3% en peso y más particularmente del 0,0003 al 1% en peso.
- 10 **[0016]** La cantidad de 17-propionato de clobetasol en forma solubilizada es del 0,0001 al 3% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,00005 al 1% en peso y más particularmente del 0,001 al 0,1% en peso.
- [0017]** La composición de la invención está destinada a una aplicación tópica.
- 15 **[0018]** Los principios activos que entran en la composición de la invención, a saber, el calcitriol y el 17-propionato de clobetasol, están en el estado solubilizado con el fin de conferir a las composiciones de la invención buenas propiedades de liberación/penetración en la piel de cada uno de dichos principios activos, y ello junto a una cinética más ventajosa. Se entiende por «buena capacidad de liberación/penetración» una buena distribución de la composición de la invención, y por lo tanto de los principios activos que contiene, a través del estrato córneo de la piel, así como a través de las capas subcutáneas, como la epidermis y la dermis.
- 20 **[0019]** En el sentido de la presente invención y según la farmacopea americana («USP»), se entiende por ungüento una preparación semisólida destinada a una aplicación externa sobre la piel o las mucosas. Los ungüentos o pomadas son utilizados por vía tópica para numerosas aplicaciones, por ejemplo como cremas barrera, antisépticos, emolientes, etc. Los ungüentos son utilizados por su efecto emoliente, son simples de aplicar y penetran fácilmente en la piel.
- 25 **[0020]** Existen comúnmente cinco tipos de ungüentos, diferenciados en base a su composición física. El tipo más común de ungüento, que es del que trata la presente invención, es el ungüento de base oleaginoso, denominado «ungüento oleaginoso»; este ungüento es anhidro e hidrofóbico y contiene mayoritariamente vaselina y/o aceites de parafina. Los otros constituyentes del ungüento pueden ser:
- 30 - aceites de origen mineral, animal, vegetal o sintético;
 - un agente espesante, tal como las ceras de origen mineral, vegetal y animal;
 - las mantecas: manteca de cacao, manteca de Karité o manteca de copra;
 - la lanolina y sus derivados.
- 35 **[0021]** La vaselina es una mezcla de hidrocarburos alifáticos de cadenas largas y es un excelente hidratante. En efecto, sus propiedades oclusivas permiten bloquear la pérdida insensible de agua transcutánea y atrapar el agua bajo la superficie de la piel, gracias a la formación de una membrana oclusiva inerte («Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function», Ghadially & col.; Journal of the American Academy of Dermatology 1992; 26: 387-96). La vaselina acelera la recuperación de las propiedades normales de la barrera cutánea en el caso de la piel lesionada, como por ejemplo en la dermatitis atópica o la psoriasis. La vaselina sola, por su emoliencia, es un buen agente hidratante y puede atenuar placas de psoriasis. Además, la vaselina es inerte y por ello no tiene ninguna incompatibilidad sea(n) cual(es) sea(n) el/los principio(s) activo(s).
- 40 **[0022]** Los ungüentos a base de vaselina son reconocidos entre los mejores sistemas de liberación de principio activo en términos de eficacia. En efecto, la piel bajo oclusión se vuelve más permeable y los principios activos pueden penetrar mejor. También se sabe que la eficacia de los esteroides tópicos puede aumentar por la aplicación de una película oclusiva creada por el ungüento ("Hospital practice: current treatment options in psoriasis", Khachemoune et al., 2000, pp. 1-13).
- 45 **[0023]** Como ejemplo de aceite mineral, se pueden citar aceites de parafina de diferentes viscosidades, tales como el Primol 352, el Marcol 82 y el Marcol 152, vendidos por la sociedad Esso.
- 50 **[0024]** Como aceite vegetal, se pueden citar el aceite de almendra dulce, el aceite de palma, el aceite de soja, el aceite de sésamo y el aceite de girasol.
- [0025]** Como aceite animal, se pueden citar la lanolina, el escualeno, el aceite de pescado y el aceite de visón.

- 5 **[0026]** Como aceite sintético, se pueden citar un éster tal como el isononanoato de cetearilo, como el producto vendido bajo la denominación de Cetiol SN por la sociedad Cognis France, el adipato de diisopropilo, como el producto vendido bajo la denominación de Ceraphyl 230 por la sociedad ISF, el palmitato de isopropilo, como el producto vendido bajo la denominación de Crodamol IPP por la sociedad Croda, y el triglicérido caprílico-cáprico, tal como el Miglyol 812 vendido por la sociedad Huls/Lambert Rivière.
- 10 **[0027]** Por «cera», se entiende de un modo general un compuesto lipofílico, sólido a temperatura ambiente (25°C), con cambio de estado sólido/líquido reversible, que tiene un punto de fusión superior o igual a 30°C y que puede ir hasta 200°C, y especialmente hasta 120°C.
- 10 **[0028]** Las ceras susceptibles de ser utilizadas en las composiciones según la invención son seleccionadas dentro del grupo constituido por las ceras de origen animal, vegetal, mineral o de síntesis y sus mezclas.
- 15 **[0029]** Según un modo de realización particular, la cera hidrocarbonada puede ser seleccionada entre los ésteres de glicerilo y de ácidos grasos saturados e insaturados, especialmente poliinsaturados, que tienen en particular de 10 a 24 átomos de carbono, y los ácidos grasos insaturados, y en particular entre los ácidos grasos poliinsaturados.
- 20 **[0030]** Como ceras hidrocarbonadas de tipo ésteres de glicéridos y de ácidos grasos poliinsaturados que pueden ser utilizadas en las composiciones según la invención, se pueden citar en particular el dipalmitoestearato de glicerilo atomizado (C₁₆-C₁₈) comercializado bajo la denominación de «Précírol ATO 5[®]» por la sociedad GATTEFOSSE, el behenato de glicerilo atomizado (C₂₂) por ejemplo comercializado bajo la denominación de «Compritol[®]» por la sociedad GATTEFOSSE y sus mezclas.
- 25 **[0031]** Se pueden utilizar igualmente las ceras hidrocarbonadas, como la cera de abeja, la cera de lanolina y las ceras de insectos de China; la cera de arroz, la cera de Carnauba, la cera de Candelilla, la cera de Ouricury, la cera de esparto, la cera de fibras de corcho, la cera de caña de azúcar, la cera del Japón y la cera de zumaque; la cera de montana, las ceras microcristalinas, las parafinas y la ozocerita; las ceras de polietileno, las ceras obtenidas por la síntesis de Fisher-Tropsch y los copolímeros céreos, así como sus ésteres.
- 30 **[0032]** También se pueden citar las ceras obtenidas por hidrogenación catalítica de aceites animales o vegetales que tienen cadenas grasas lineales o ramificadas C₈-C₃₂.
- 30 **[0033]** Entre éstos, se pueden citar especialmente el aceite de jojoba hidrogenado, el aceite de jojoba isomerizado, tal como el aceite de jojoba parcialmente hidrogenado isomerizado trans fabricado o comercializado por la sociedad Desert Whale bajo la referencia comercial ISO-JOJOBA-50[®], el aceite de girasol hidrogenado, el aceite de ricino hidrogenado, el aceite de copra hidrogenado y el aceite de lanolina hidrogenado, el tetraestearato de di(1,1,1-trimetilopropano) vendido bajo la denominación «HEST 2T-4S» por la sociedad HETERENE y el tetrabehenato de di(1,1,1-trimetilopropano) vendido bajo la denominación HEST 2T-4B por la sociedad HETERENE.
- 35 **[0034]** Se pueden citar también las ceras de silicona y las ceras fluoradas.
- 40 **[0035]** Se puede utilizar igualmente la cera obtenida por hidrogenación de aceite de oliva esterificado con alcohol estearílico vendida bajo la denominación «PHYTOWAX Olive 18 L 57», o también las ceras obtenidas por hidrogenación de aceite de ricino esterificado con alcohol cetílico vendidas bajo la denominación «PHYTOWAX ricin 16L64 y 22L73» por la sociedad SOPHIM. Tales ceras están descritas en la solicitud FR-A-2.792.190.
- 45 **[0036]** El agente espesante puede ser seleccionado entre las mantecas y la lanolina.
- 45 **[0037]** Según un modo de realización preferido de la invención, el agente espesante es la cera de abeja, el aceite de ricino hidrogenado, la cera de carnauba, la cera de alquilmetilsiloxano («ST wax 30») o la cera de Candelilla.
- 50 **[0038]** El contenido en agente espesante adicional depende, por supuesto, de la viscosidad de la composición buscada. Puede ser determinado, por supuesto, por el experto en la técnica con ayuda de simples manipulaciones de rutina.
- 50 **[0039]** En general, el contenido en agente espesante adicional, y en particular en compuesto hidrocarbonado pastoso o sólido, es del 2 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición, en particular del 5 al 10%.
- 55 **[0040]** La manteca de karité es una materia grasa vegetal utilizada tradicionalmente en el continente africano como producto de base de la farmacología africana. A modo de ejemplo, se frota a los recién nacidos africanos desde su nacimiento con manteca de Karité para protegerlos de condiciones climáticas extremas. Es utilizada por los químicos cosméticos desde hace más de 20 años. Es una grasa

natural obtenida del árbol de Karité (*Butyrospermum parkii*). El análisis químico de la manteca de Karité revela que está compuesta por ácidos grasos y por sus glicéridos. Los ácidos grasos presentes en la manteca de Karité son saturados y no saturados. La manteca de karité es especialmente conocida por:

- sus virtudes calmantes y sedantes sobre las pieles secas y sensibles,
 - sus efectos descongestionantes,
 - su eficacia sobre la disminución de los signos del envejecimiento,
 - su acción cicatrizante y regenerativa,
 - su acción hidratante y
 - su protección antieritematosa UV (en animales).
- 5
- 10 **[0041]** Además, la tolerancia de la manteca de karité es excelente.
- [0042]** Como se ha precisado anteriormente, el contenido en manteca es del 2 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición, en particular del 5 al 10%.
- 15 **[0043]** Según un modo de realización ventajoso de la invención, los componentes del ungüento oleaginoso son más particularmente seleccionados dentro del grupo constituido por la vaselina y/o el aceite de parafina, la manteca de karité y además un emoliente.
- [0044]** Un producto emoliente tiene como acción hacer que la piel sea flexible y esté lisa y favorecer el bienestar cutáneo. Hay acción emoliente bien por hidratación del estrato córneo, bien por compensación de la insuficiencia de la secreción sebácea.
- 20 **[0045]** La hidratación del estrato córneo puede ser realizada de varias formas: utilización de sustancias que frenan la deshidratación gracias a un efecto oclusivo (cuerpos grasos: ceras, aceites, alcoholes grasos, aceites de silicona) o utilización de agentes humectantes (polioles, glicerina, urea).
- [0046]** La insuficiencia de la secreción sebácea es por su parte compensada mediante la utilización de productos lipídicos, como los aceites.
- 25 **[0047]** Según otro modo de realización ventajoso de la invención, los principios activos son solubilizados en un mismo solvente o en varios solventes.
- [0048]** El solvente de la presente invención es seleccionado entre los compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, los compuestos cuya utilización es, en particular, compatible con una aplicación sobre la piel, las mucosas y/o las fibras queratínicas. Es generalmente fluido, y en particular líquido, a temperatura ambiente y presión atmosférica.
- 30 **[0049]** A modo de agentes solventes según la invención, se podrán citar especialmente:
- el propilenglicol;
 - los aceites tales como los triglicéridos caprílicos y cápricos (Miglyol 812), el isonanoato de ceterarilo (Cetiol SN) y los aceites vegetales (aceite de almendra dulce, aceite de sésamo, aceite de girasol...) y sus mezclas,
- 35
- y sus mezclas.
- [0050]** El agente solvente está generalmente presente en las composiciones de la invención en una cantidad por una parte suficiente para procurar la solubilidad requerida de los principios activos que se han de formular, y por otra compatible con la necesidad de preservar una estabilidad química prolongada de estos mismos principios activos. En otras palabras, el agente solvente debe ser químicamente inerte frente a los principios activos.
- 40
- [0051]** Ventajosamente, la cantidad de solvente para cada uno de los principios activos en una composición de la invención es del 10 al 30% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 5 al 20% en peso.
- 45 **[0052]** El agente solvente confiere igualmente un efecto beneficioso sobre la tasa de penetración en la piel de los principios activos.
- [0053]** La composición según la invención puede incluir además otros diferentes ingredientes. La elección de estos ingredientes suplementarios, al igual que la de sus cantidades respectivas, es efectuada de manera que no se perjudiquen las propiedades esperadas para la composición. En otras palabras, estos compuestos no deben afectar a la estabilidad química de los principios activos ni a su

solubilidad.

[0054] La composición de la invención puede además incluir un agente antiirritante lipofílico. A modo de ejemplo, se podrán citar el acetato de alfa-DL-tocoferol, el aceite de Melaleuca de hojas alternas, el extracto de té verde, el extracto de caléndula y la manteca de karité.

5 **[0055]** Según otro modo de realización ventajoso, la composición de la invención puede además incluir un agente antioxidante seleccionado dentro del grupo constituido por el butilhidroxitolueno (BHT), el butilhidroxianisol (BHA), el alfa-tocoferol DL y el galato de propilo.

10 **[0056]** Según un modo de realización preferido, la composición de la invención es una composición farmacéutica anhidra de tipo ungüento, que contiene vaselina y como principios activos calcitriol y 17-propionato de clobetasol en forma solubilizada.

[0057] Tal composición es estable física y químicamente, es eficaz de manera sinérgica sobre la psoriasis y permite una liberación optimizada de los dos principios activos, al tiempo que permite una muy buena tolerancia.

15 **[0058]** Aparte de los principios activos y de la vaselina, una composición preferida de la invención contiene igualmente manteca de karité y un emoliente, tal como los triglicéridos caprílico/cáprico o el isononanoato de cetearilo o un aceite vegetal, y propilenglicol.

[0059] La asociación de la vaselina, de la manteca de karité y de un emoliente permite garantizar la muy buena tolerancia de la composición de la invención, permitiendo al mismo tiempo restaurar la barrera cutánea alterada por la patología de la psoriasis.

20 **[0060]** Las composiciones de la invención se muestran particularmente eficaces para preservar una estabilidad química satisfactoria de los principios activos sensibles a la oxidación, al agua y a los medios acuosos en general. Por «estabilidad química satisfactoria», se entiende una composición que, en el transcurso de un período de al menos tres meses, respectivamente a temperatura ambiente y a 40°C:

- 25
- no presenta modificación substancial de su aspecto macroscópico y
 - tiene un contenido en principios activos de al menos el 80%, en particular de al menos el 90% y más particularmente de al menos el 95% del contenido ponderal inicial.

30 **[0061]** La presente invención se relaciona también con la utilización de un ungüento oleaginoso para la preparación de una composición farmacéutica anhidra destinada al tratamiento de la psoriasis, cuya composición contiene, como principios activos, calcitriol y 17-propionato de clobetasol, estando cada uno de dichos principios activos en forma solubilizada en dicha composición.

[0062] La invención se relaciona con la utilización tal como se ha definido anteriormente en la cual la composición es tal como se ha definido anteriormente.

[0063] Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

35 **Ejemplo 1: Estudio de tolerancia local de una composición de la invención.**

[0064] Se condujo un estudio de tolerancia sobre el vehículo de formulación (sin principios activos) de la invención en comparación con un vehículo conocido por su gran tolerancia (Daivonex®).

[0065] Tratamiento: se efectúa una aplicación diaria del día 1 al día 6 de 20 μ l de composición sobre la oreja derecha de ratones.

40 **[0066]** Método de evaluación: observación clínica y medición del espesor de la oreja de los ratones del día 2 al día 12. Pesada de los animales el día 1 y el día 12.

Conclusión:

[0067] Después de 12 días, el vehículo de la invención mostró ser no irritante y comparable al vehículo de Daivonex® y al del grupo no tratado.

45 **Ejemplo 2: Solubilidad y estabilidad de las composiciones de la invención.**

[0068] Se evaluó la estabilidad del calcitriol en los dos aceites solventes siguientes: Miglyol 812 y Cetiol SN.

a) Estabilidad del calcitriol en el Miglyol 812 (triglicéridos caprílicos y cápricos)

[0069] Se prepara una solución de calcitriol a 30 ppm en csp 100% de Miglyol 812 en pre-

sencia de un 0,4% de BHT (antioxidante) y se guarda bajo nitrógeno.

[0070] En la siguiente tabla 1, se indican los resultados de la técnica de dosificación por HPLC contra una referencia.

[0071] Se considera el tiempo inicial (T0) al 100%.

5

Tabla 1:

Condiciones de estabilidad	T 2 semanas	T 4 semanas
+4°C	98,2%	105,2%
Temperatura ambiente	95,8%	98,0%
+40°C	93,1%	95,0%

[0072] El calcitriol es estable 1 mes en solución en el triglicérido caprílico/cáprico.

b) Estabilidad del calcitriol en el Cetiol SN (isononanoato de cetearilo)

10

[0073] Se prepara una solución de calcitriol a 30 ppm en csp 100% de Cetiol SN en presencia de un 0,4% de BHT y se conserva bajo nitrógeno.

[0074] En la siguiente tabla 2, se indican los resultados de la técnica de dosificación por HPLC contra una referencia.

[0075] Se considera el tiempo inicial (T0) al 100%.

Tabla 2:

Condiciones de estabilidad	T 2 semanas	T 4 semanas
+4°C	103,7%	97,9%
TA	99,6%	98,7%
+40°C	99,4%	98,1%

15

[0076] El calcitriol es estable 1 mes en solución en el isononanoato de cetearilo.

Ejemplo 3: Preparación de una composición de la invención.

20

[0077] La invención se relaciona con una formulación anhidra que permite incorporar todos los constituyentes a una temperatura elevada para la cual la vaselina es líquida, y permite así una buena mezcla de los constituyentes. Ello permite igualmente obtener una buena estabilidad a 30°C, sin exudado.

25

[0078] El procedimiento es realizado en un baño maría, que permite mantener una temperatura homogénea en el curso de la preparación; además, es igualmente importante cubrir el vaso de precipitados de la formulación para evitar un fenómeno de incrustación. Se efectúa el procedimiento con ayuda de un aspa de mariposa que permite una buena circulación en el seno de productos pastosos, asegurando así una buena homogeneización.

a) Primera etapa: preparación de la fase grasa que contiene el ungüento oleaginoso.

[0079] En un vaso de precipitados, se pesan la vaselina (ungüento oleaginoso), el espesante y el antiirritante lipofílico.

[0080] Se calienta a 75°C al baño maría bajo débil agitación Rayneri (aspa de mariposa).

30

b) Segunda etapa: preparación de la fase que contiene los principios activos.

[0081] Se prepara una solución madre de calcitriol en el solvente adecuado, se añade un antioxidante y se agita hasta la solubilización del principio activo.

[0082] Se pesan el 17-propionato de clobetasol y su solvente y se agita hasta la solubilización del principio activo.

[0083] Se incorporan estas dos fases activas a la fase grasa preparada anteriormente a 75°C bajo agitación Rayneri.

[0084] Se homogeneiza y se deja enfriar la composición hasta 30°C al baño maría bajo agitación Rayneri.

5 **[0085]** Se realiza el acondicionamiento a 30°C, temperatura a la cual la composición no ha recuperado masa aún totalmente.

Ejemplo 4: ejemplos de composiciones según la invención.

[0086]

(1) Tabla 3

Composición 1	
Materias primas	Cantidades en % peso a peso
VASELINA BLANCA	Cs 100
CERA DE CARNAUBA	9
TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	10
MANTECA DE KARITÉ	2
ACETATO DE dl-ALFA-TOCOFEROL	1
CALCITRIOL	0,0009
PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,01
PROPILENGLICOL	10

10

(2) Tabla 4

Composición 2	
Materias primas	Cantidades en % peso a peso
VASELINA BLANCA	Cs 100
CERA DE ABEJAS	5
TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	15
MANTECA DE KARITÉ	5
BUTILHIDROXITOLUENO	0,04
CALCITRIOL	0,0003
PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,025
PROPILENGLICOL	10

15

[0087] Se mide la estabilidad física de las composiciones 1 y 2 por observación macroscópica y microscópica de la composición a temperatura ambiente, a 4°C y a 30°C después de 15 días, 1 mes, 2 meses y 3 meses.

[0088] A temperatura ambiente, la observación macroscópica permite garantizar la integri-

dad física de los productos y la observación microscópica permite verificar que no hay recristalización de los principios activos solubilizados.

[0089] A 4°C, la observación microscópica verifica la no recristalización de los principios activos solubilizados.

5 **[0090]** A 30°C, la observación macroscópica verifica la integridad de cada una de las composiciones finales.

10 **[0091]** Se completa la caracterización de cada una de las composiciones finales por medición del umbral de flujo. Se utiliza un reómetro HAAKE de tipo VT550 con un móvil de medición SVDIN. Se realizan los reogramas a 25°C y a una velocidad de cizallamiento de 4 s^{-1} (\square), y midiendo la tensión de cizallamiento. Por umbral de flujo (\square_0 expresado en Pascales), se entiende la fuerza necesaria (tensión de cizallamiento mínima) para vencer las fuerzas de cohesión de tipo Van der Waals y provocar el flujo. El umbral de flujo se asimila al valor encontrado a una velocidad de cizallamiento de 4 s^{-1} .

[0092] Se realizan estas mediciones a T0 y después de 1 mes, 2 meses y 3 meses.

COMPOSICIÓN 2

15 **[0093]**

ESPECIFICACIONES A T0				
Tau 0		219	Aspecto macroscópico	Ungüento amarillo claro brillante
Centrifugación	3.000 rpm	RAS	Aspecto microscópico	Numerosas refringencias amarillas, violetas y azules características de la red de vaselina
	10.000 rpm	Exudado		

ESTABILIDAD FÍSICA

[0094]

		T 15 D	
TA	Macroscopía		CONFORME
	Microscopía		CONFORME
	Tau 0		230
	Centrifugación	3.000	CONFORME
		10.000	CONFORME
4°C	Macroscopía		CONFORME
	Microscopía		CONFORME
30°C	Macroscopía		CONFORME
	Microscopía		CONFORME
	Tau 0		NR

ESTABILIDAD QUÍMICA

[0095]

ESTABILIDAD QUÍMICA	T0	TA CALCITRIOL: 97,6% PROPIONATO DE CLOBETASOL: 97,3%	40°C CALCITRIOL: / PROPIONATO DE CLOBETASOL: /
	T 15 d	TA CALCITRIOL: 95,1 PROPIONATO DE CLOBETASOL: 95,2	40°C CALCITRIOL: 86,8 PROPIONATO DE CLOBETASOL: 92,3

5 **Ejemplo 5: Estudio de la liberación/penetración *in vitro* sobre piel humana del principio activo 17-propionato de clobetasol contenido en tres formulaciones diferentes, una de ellas según la invención.**

[0096] El objetivo es cuantificar la penetración cutánea del principio activo formulado en diferentes formulaciones *in vitro* sobre piel humana después de 16 horas de aplicación.

[0097] Formulaciones estudiadas:

- 10
- Crema emoliente Temovate® al 0,05% (p/p) de 17-propionato de clobetasol.
 - Crema Temovate® al 0,05% (p/p) de 17-propionato de clobetasol.
 - Composición según la invención de la composición siguiente A:

Materias primas	Cantidades en % peso a peso
VASELINA BLANCA	Cs 100
CERA DE ABEJAS	5
TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	15
MANTECA DE KARITÉ	5
BUTILHIDROXITOLUENO	0,04
CALCITRIOL	0,0003
PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,05
PROPILENGLICOL	10

15 MITHKLINE. La crema emoliente Temovate® está comercializada por la sociedad GLAXOS-

[0098] **Condiciones experimentales:** Se evalúa la absorción percutánea mediante células de difusión constituidas por dos compartimentos separados por la piel humana. Se aplicaron las formulaciones sin oclusión durante un tiempo de aplicación de 16 horas. Se aplicaron las formulaciones a razón de 10 mg de formulación por cm² (es decir, 10 microgramos de 17-propionato de clobetasol). Durante el estudio, la dermis está en contacto con un líquido receptor no renovado en función del tiempo (modo estático). Se realizaron los experimentos con tres muestras de piel procedentes de tres donantes diferentes. Al final del período de aplicación, se retira el exceso de superficie y se cuantifica la distribución del 17-propionato de clobetasol en los diferentes compartimentos de la piel y en el líquido receptor. Se cuantificaron las concentraciones de 17-propionato de clobetasol utilizando un método de HPLC/MS/MS clásicamente conocido por el experto en la técnica. (LQ: 1 ng.mL⁻¹).

20

25

[0099] Se expresan los resultados en % de la dosis aplicada (media +/- desviación típica) y

se indican en la tabla siguiente.

Formulación		Cantidad total que ha penetrado
Temovate crema emoliente	Media	5,00
	SEM	1,34
Temovate crema	Media	8,43
	SEM	0,79
Composición A	Media	9,33
	SEM	0,97

[0100] Los resultados muestran que la cantidad de clobetasol que ha penetrado con la composición según la invención es equivalente a la de la crema Temovate.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Composición farmacéutica anhidra destinada al tratamiento de la psoriasis, **caracterizada por** incluir un ungüento oleaginoso que contiene manteca de karité, un constituyente seleccionado dentro del grupo constituido por la vaselina y/o el aceite de parafina y además un emoliente, y, como principios activos, calcitriol y 17-propionato de clobetasol, estando cada uno de dichos principios activos en forma solubilizada en dicha composición y estando dichos principios activos solubilizados en un mismo solvente o en varios solventes seleccionados dentro del grupo constituido por:
- el propilenglicol;
 - 10 - los aceites tales como los triglicéridos caprílicos y cápricos, el isononanoato de cetearilo, los aceites vegetales (aceite de almendra dulce, aceite de sésamo, aceite de girasol) y sus mezclas,
 - y sus mezclas.
- 2.** Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por** estar destinada a una aplicación tópica.
- 15 **3.** Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada por** ser la cantidad de calcitriol en forma solubilizada del 0,00001 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,0001 al 3% en peso y más particularmente del 0,0003 al 1% en peso.
- 20 **4.** Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada por** ser la cantidad de 17-propionato de clobetasol en forma solubilizada del 0,0001 al 3% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,00005 al 1% en peso y más particularmente del 0,001 al 0,1% en peso.
- 25 **5.** Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizada por** ser la cantidad de solvente del 10 al 30% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 5 al 20% en peso.
- 6.** Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por** incluir además un agente espesante seleccionado entre los compuestos hidrocarbonados sólidos o pastosos, tales como las ceras hidrocarbonadas de origen animal, vegetal, mineral o de síntesis, las mantecas, la lanolina y sus mezclas.
- 30 **7.** Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por** incluir además un agente antiirritante lipofílico.
- 8.** Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por** incluir además un agente antioxidante.
- 35 **9.** Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada por** incluir uno o más excipientes farmacéuticos adaptados para una aplicación tópica.
- 10.** Utilización de un ungüento oleaginoso según la reivindicación 1 para la preparación de una composición anhidra que contiene calcitriol solubilizado y 17-propionato de clobetasol solubilizado.
- 40 **11.** Utilización según la reivindicación 10, donde la composición es tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.