

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 535**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/59 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08718736 .5**

96 Fecha de presentación: **14.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2139452**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.01.2010**

54 Título: **COMPOSICIÓN TÓPICA DE POLIAFRÓN CON VITAMINA D Y CORTICOSTEROIDE.**

30 Prioridad:
15.03.2007 EP 07251094
27.09.2007 US 905163
04.12.2007 GB 0723728

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.11.2011

73 Titular/es:
DRUG DELIVERY SOLUTIONS LIMITED
SUITE H13, THE LEATHERHEAD ENTERPRISE CENTRE
RANDALLS ROAD
LEATHERHEAD, SURREY KT22 7RY, GB

72 Inventor/es:
WHEELER, Derek, Alfred;
STEELE, David, Fraser;
GEORGIU, Michelle y
SINDET-PEDERSEN, Steen

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 368 535 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

Composición tópica de poliafrón con vitamina D y corticosteroide

5 La presente invención se refiere a una composición para aplicación tópica que comprende al menos una vitamina D o análogo de la vitamina D y al menos un corticosteroide.

Se sabe que las composiciones que comprenden vitamina D o análogos de vitamina D se usan para el tratamiento de una serie de afecciones cutáneas.

10 Por ejemplo, el documento EP-B-474,517 divulga el uso de composiciones que contienen uno o más compuestos de 1 α -hidroxilado-19-nor-vitamina D con un triple enlace en la cadena lateral en el tratamiento de la psoriasis.

15 El documento US 4.871.723 divulga un procedimiento para tratar la psoriasis aplicando tópicamente una composición que comprende vitamina D y un vehículo de cera. Específicamente, el documento US 4.871.723 divulga una composición que comprende a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de una vitamina D₃ de tipo activa, b) un disolvente seleccionado de ésteres de ácido graso, alcoholes superiores con 10 o más carbonos y carbonato de propileno y c) un vehículo oleoso de vaselina blanca, vaselina amarilla y parafina líquida.

20 El documento US 2005/002546 A1 divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de vitamina D activo en formulaciones de emulsión preconcentrada, así como emulsiones y emulsiones de gotas de submicrones producidas a partir de las mismas. En particular, las composiciones farmacéuticas del documento US 2005/002546 A1 comprenden

25 (i) un componente de fase lipofílica;

(b) uno o más tensioactivos; y

30 (c) un compuesto de vitamina D activo.

El tensioactivo o tensioactivos están presentes de forma adecuada en una cantidad del 1 % al 90 % en peso en base al peso total de la composición y, preferentemente, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 85 % base al peso total de la composición.

35 Las composiciones disponibles actualmente contienen concentraciones relativamente altas de vitamina D o de análogos de vitamina D y tensioactivos que a menudo conducen a irritación cutánea y empeoramiento de la psoriasis. Por ejemplo, en 1996, la Food and Drug Administration of America requirió modificar la indicación incluida en Dovonex (calcipotrieno), un producto que contiene 0,005 % de calcipotriol, para indicar que aproximadamente el 25 % de los pacientes experimenta irritación cutánea y aproximadamente el 10 % empeoramiento de la psoriasis.

40 Además, se ha comunicado que algunos pacientes tratados con Dovonex han desarrollado hipercalcemia (véase, por ejemplo, Hardman KA, Heath OA, Nelson HM Hypercalcaemia associated with Calcipotriol (Oovonex) treatment. BMJ. 1993 Apr 3; 306 (6882) :896-896).

45 Además, a partir de la técnica anterior se sabe tratar una serie de afecciones cutáneas aplicando una combinación de dos o más compuestos farmacológicamente activos. Por ejemplo, en el tratamiento de la psoriasis, es posible usar un tratamiento de combinación que implica un análogo de la vitamina D, tal como calcipotriol, y un corticosteroide, en el que cada uno de los compuestos activos se formula en una preparación aparte (por ejemplo, en el documento US-B-6.753.013).

50 Las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden una combinación de un análogo de la vitamina D y un corticosteroide tópico suponen un reto para la fabricación. Esto es porque estos compuestos son estables a diferentes valores de pH.

55 Por ejemplo, el calcipotriol requiere un valor de pH superior a 8 para estabilidad máxima, mientras que los corticosteroides, tales como betametasona (9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona) requieren valores de pH en el intervalo de 4 a 6 para estabilidad máxima. Por tanto, es difícil combinar los dos componentes activos en una única formulación y mantener al mismo tiempo una buena estabilidad de los compuestos activos si hay agua presente en la formulación.

60 El documento US-B-6,753,013 divulga una composición farmacéutica para uso dérmico, que contiene al menos una vitamina D o análogo de la vitamina D, al menos un corticosteroide y un disolvente seleccionado para permitir que los dos componentes activos coexistan sin una degradación significativa, a pesar de sus perfiles de estabilidad diferentes. No obstante, las composiciones se basan en cera e incluyen cera o excipientes similares, tales como parafina blanca blanda y parafina líquida. Una desventaja de esta composición es que, con el fin de mezclar la vitamina D o el análogo de la vitamina D y el corticosteroide en la cera, la cera debe calentarse a una temperatura de 70 °C. Dichas temperaturas elevadas pueden dañar los fármacos de la composición. Además, las composiciones a

base de cera tienden al ser bastante oelosas, y, después de su aplicación, dejan una capa de grasa sobre la piel. Esto es indeseable y puede conducir a la falta de cumplimiento por parte del paciente.

5 Otra desventaja de las composiciones del documento US-B-6,753,013 es que, con el fin de que las composiciones proporcionen resultados beneficiosos en el tratamiento tópico, se requiere niveles elevados de vitamina D o análogo de vitamina D para que suficiente vitamina D o análogo de vitamina D atraviese la piel. Esto es porque las composiciones exhiben una difusión escasa a través de la piel. Esto supone una desventaja porque la vitamina D y los análogos de la vitamina D son conocidos irritantes cutáneos.

10 Existe la necesidad de formular una composición mejorada adecuada para aplicación tópica que aborde al menos algunos de los problemas de la técnica anterior.

15 En la actualidad, los presentes inventores han desarrollado una composición nueva que comprende al menos una vitamina D o análogo de la vitamina D y al menos un corticosteroide. Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que dichas composiciones tienen una difusión dérmica potenciada y/o mejor estabilidad en comparación con composiciones conocidas. Dichas composiciones tienen también una viscosidad adecuada tal que son útiles para aplicación tópica.

20 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona una composición adecuada para aplicación tópica, que comprende una fase continua y al menos una fase discontinua, en la que dicha composición comprende al menos una dispersión de poliafrón, al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticosteroide.

25 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición tal como se describe en el presente documento para usar en el tratamiento de la psoriasis.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición tal como se describe en el presente documento para usar la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición tal como se describe en el presente documento para usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

35 De acuerdo con un aspecto adicional se proporciona un procedimiento de tratamiento o profilaxis de la psoriasis en un sujeto, que comprende la aplicación tópica a un sujeto de una cantidad eficaz de una composición tal como se describe en el presente documento.

40 En la descripción siguiente, el significado de los términos usados es el siguiente: por fase o disolvente hidrofílica/o se quiere decir una fase líquida que comprende agua, que comprende agua junto con otros líquidos miscibles en agua o que comprende un líquido no acuoso que es miscible en agua. Por fase o disolvente hidrofóbica/o se quiere decir una fase que comprende líquidos farmacéuticamente aceptables, tales como aceites que son inmiscibles en agua o sustancialmente inmiscibles en la fase hidrofílica. Por líquidos inmiscibles se quiere decir que, cuando se mezclan, se separan para formar dos fases líquidas claramente separadas que comparten una interfaz bien definida. Por sustancialmente inmiscible se quiere decir que dos líquidos mezclados como anteriormente que tienen una interfaz bien definida entre dos fases en la que cada fase puede, no obstante contener, cantidades pequeñas de moléculas disueltas de la otra fase.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento de elaborar las composiciones como se describe en el presente documento, que comprende las etapas siguientes:

50 (i) proporcionar un disolvente hidrofílico que opcionalmente comprende al menos una vitamina D o análogo de la vitamina D y/o al menos un corticosteroide y/o un tensioactivo..

(ii) proporcionar un disolvente hidrofóbico que opcionalmente comprende al menos una vitamina D o análogo de la vitamina D y/o al menos un corticosteroide y/o un tensioactivo;

55 (iii) mezclar el disolvente hidrofílico con el disolvente hidrofóbico en condiciones adecuadas para formar la composición que comprende al menos una dispersión de poliafrón, al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticosteroide.

60 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un procedimiento de elaborar las composiciones como se describe en el presente documento, que comprende las etapas siguientes:

65 preparar una primera dispersión de poliafrón que comprende una vitamina D o análogo de vitamina D;
preparar una segunda dispersión de poliafrón que comprende un corticosteroide;
y mezclar dichas primera y segunda dispersiones de poliafrón para formar la composición.

De forma ventajosa, las composiciones de la presente invención tienen una permeación dérmica potenciada del

agente activo en comparación con las composiciones conocidas, tales como las divulgadas en el documento US-B-6.753.013. Por tanto, pueden ser necesarios niveles menores de los agentes activos en las composiciones de la presente invención con el fin de conseguir resultados beneficiosos del tratamiento. Como resultado de tener niveles de vitamina D y/o análogos de vitamina D en las composiciones de la presente invención, la probabilidad de producir irritación cutánea y/o se reducen otros efectos secundarios. Esto puede tener el efecto de incrementar el cumplimiento del paciente con la pauta posológica. De forma ventajosa, en las composiciones de la presente invención la vitamina D y/o análogo de vitamina D y el corticosteroide pueden coexistir en una composición acuosa, que tiene la viscosidad adecuada y controlable debido a la presencia de dispersiones de poliafrón junto con cualquier agente de gelificación incluido en la composición. Otra ventaja adicional es que las composiciones tienen una buena estabilidad a largo plazo a temperatura elevada (40 °C). Además, la presencia de agua en las composiciones puede ser útil para disolver aditivos hidrosolubles tales como conservantes, hidrosolubles, antioxidantes, potenciadores hidrosolubles de la permeación y similares.

Una ventaja adicional es que las composiciones de la presente invención normalmente se elaboran a temperatura ambiente sin la necesidad de aplicar calor, haciendo menos probable que se produzcan daños en los principios activos en la composición.

Una ventaja adicional de la presente composición es que al usar, la sensación es menos grasa en comparación con, por ejemplo, las composiciones del documento US-B-6.753.013, haciendo que sea más agradable su aplicación y, de este modo, incrementando la probabilidad del cumplimiento adecuado por parte del paciente.

De forma ventajosa, la composición de la presente invención tiene un bajo potencial antropogénico (es decir, el uso preferido de este compuesto cuando se aplica en la piel produce menos adelgazamiento cutáneo en comparación con las composiciones de la técnica anterior).

Otra ventaja adicional de la composición de la presente invención es que no tiene que comprender un nivel alto de tensioactivo. Se sabe que los tensioactivos a concentraciones elevadas producen irritación cutánea. Por tanto, es deseable mantener el nivel de tensioactivo en un mínimo cuando se aplica a la piel y, en particular, a piel dañada, como en el caso de la psoriasis.

Preferentemente, las composiciones de la presente invención comprenden menos del 4 % en peso de tensioactivo, más preferentemente menos del 3 %, más preferentemente todavía menos del 2 % en peso de la composición total.

Por dispersión de poliafrón, tal como se usa en el presente documento, se quiere decir una clase concreta de líquido hidrofílico en líquido hidrofóbico o líquido hidrofóbico en líquido hidrofílico que comprende

(a) una fase hidrofílica de líquido miscible, (b) una segunda fase hidrofóbica que es inmiscible, o sustancialmente inmiscible, con la primera fase y (c) uno o más tensioactivos, en los que la fase dispersa o discontinua está en forma de gotas pequeñas (p. ej., diámetro de micrones a submicrones, pero más normalmente de un diámetro de al menos 1 micrón) y el conjunto tiene las características siguientes que distinguen las dispersiones de poliafrón de las emulsiones convencionales o comunes y otros tipos de dispersión:

1. Son capaces de existir en una forma estable en la que la fracción en volumen de la fase dispersa (ϕ_p) es superior a 0,7 y puede ser tan alta como 0,97 (ϕ_p es la proporción en volumen entre las fase discontinua y continua expresada como una fracción)

2. El aspecto microscópico de las dispersiones de poliafrón en las que ϕ_p es superior a 0,7 es la de un agregado de gotas individuales, apretadas estrechamente juntas en formas polihédricas, que se asemeja al aspecto de una espuma de gas. De esta forma, la dispersión tiene propiedades de tipo gel y se denomina dispersión de poliafrón en gel (GPD).

3. Las dispersiones de poliafrón estables se pueden formar con una concentración de tensioactivo inferior al 3 % y, más habitualmente, menor del 2 % en peso de la composición total.

4.

Las dispersiones de poliafrón en gel (como se describe en 2 anteriormente) se pueden diluir en algún grado mediante la adición de más fase continua sin la adición de más tensioactivo, cuando las propiedades de tipo gel desaparecen. Una vez que el ϕ_p se ha reducido a menos de 0,7, las gotas individuales de fase interna se separan para tomar la forma de gotas esféricas, que permanecen estables e intactas pero que, no obstante, se unen en asociaciones laxas y flotan a la parte superior o se hunden hacia la parte inferior de la dispersión diluida (en función de las densidades relativas de las dos fases). En esta forma diluida, cada gota se denomina Afrón Líquido Coloidal (ALC). La simple agitación de la dispersión diluida produce de forma instantánea una dispersión homogénea estable de afrones líquidos coloidales.

Cada una de las características anteriores y una combinación de ellas claramente diferencian las dispersiones de poliafrón de la presente invención de las emulsiones convencionales y de otros tipos de dispersión que no tienen todas estas características. Las dispersiones de poliafrón se divulgan en las siguientes referencias bibliográficas de Sebba: "Biliquid Foams", J. Colloid and Interface Science, 40 (1972) 468-474 y "The Behaviour of Minute Oil Droplets

Encapsulated in a Water Film", Colloid Polymer Sciences, 257 (1979) 392-396, Hicks "Investigating the Generation, Characterisation, and Structure of Biliquid Foams", PhD Thesis, University of Bristol, 2005, Crutchley "The Encapsulation of Oils and Oil Soluble Substances Within Polymer Films", PhD Thesis, The University of Leeds, 2006 and Lye and Stuckey, Colloid and Surfaces, 131 (1998) 119-136. Los afromes también se divulgan en los documentos US-A-4.486.333 y WO 97/32559.

En ocasiones, Las dispersiones de poliafrón se denominan "Espumas bilíquidas", "Emulsiones de fase interna alta (HIPE)", "Emulsiones de proporción de fase interna alta (HIPRE)" y "Emulsiones en gel". En el documento US 5.573.757 se describe una composición que comprende una dispersión de poliafrón como un "gel viscoelástico". Todas las descripciones que hacen referencia a las dispersiones que tienen las características descritas anteriormente son dispersiones de poliafrón como se usan en la presente invención.

Por "aplicación tópica" se quiere decir aplicación a un ser humano o animal, preferentemente en la piel, incluidos, por ejemplo, la cara, el cuero cabelludo, los pies, las extremidades o el tronco.

La presente invención se describirá con mayor detalle a continuación. En los párrafos siguientes se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido de este modo se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Como se ha descrito anteriormente, las dispersiones de poliafrón comprenden una fase continua, una fase discontinua y un tensioactivo. Preferentemente, la fase discontinua es una fase interna sustancialmente hidrofóbica, normalmente conocida como fase oleosa interna. Preferentemente, la fase discontinua comprende una fase oleosa farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de aceites que se pueden usar en la presente invención incluyen aceite de almendras, aceite babasú, aceite de semilla de grosella, aceite de borraja, aceite de colza, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de hígado de bacalao, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de aceite de onagra, aceite de pescado, aceite de semilla de uva, aceite de semilla de mostaza, aceite de avena, aceite de oliva, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de hígado de tiburón, escualeno, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de soja hidrogenada, aceite de soja parcialmente hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, miristato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicéridos modificados, glicéridos caprílico/cáprico, triglicéridos fraccionados, tricaprato de glicerilo, tricaproato de glicerilo, tricaprilato de glicerilo, tricaprilato/caprato de glicerilo, tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo, tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo, trilaurato de glicerilo, trilinoleato de glicerilo, trilinolenato de glicerilo, trioleato de glicerilo, triundecanoato de glicerilo, glicéridos linoleicos, glicéridos poliglicilizados saturados, triglicérido sintético de cadena media que contienen cadenas de ácido graso de C₈-C₁₂, triglicéridos de cadena media, triglicéridos de cadena larga, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados y mezclas de los mismos.

Adecuadamente, la fase discontinua comprende monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos.

Se entenderá que en la presente invención se pueden usar otros aceites adecuados.

En una realización preferida, la fase discontinua comprende o es triglicérido caprílico/cáprico y/miristato de isopropilo (IPM).

La fase discontinua puede, por ejemplo, conferir un beneficio emoliente, oclusivo, humidificante, acondicionador o cosmético o farmacéutico a la piel. También puede incrementar la viscosidad de la composición y pueden conferir disolvencia al principio o los principios activos. Puede contener materiales que proporcionan un efecto de calentamiento o enfriamiento cuando se aplican a la piel (por ejemplo capsaicina o mentol).

La composición puede comprender al menos 1 % en peso de la fase discontinua, más preferentemente al menos 10 % en peso, al menos 25 %, al menos 50 %, al menos 80 % en peso de la fase discontinua en base al peso de la composición total.

Las composiciones de la presente invención pueden ser no acuosas, sustancialmente no acuosas o acuosas.

Con el término "composición no acuosa", como se usa en el presente documento, se quiere decir una composición que está eficazmente libre de agua y no contiene agua que se ha añadido deliberadamente. Preferentemente, una "composición no acuosa", como se usa en el presente documento, tiene menos del 0,5 % en peso del agua en base al peso total de la composición, más preferentemente menos del 0,2 % en peso de agua, más preferentemente menos de 0,1 % en peso del agua en base al peso total de la composición.

Con la expresión "sustancialmente no acuosa", como se usa en el presente documento, se quiere decir una composición que comprende menos del 5% en peso, más preferentemente menos del 4,5 % en peso, de agua en base al peso total de la composición.

5 Con la expresión "composición acuosa" se quiere decir una composición que comprende al menos 5 % en peso de agua en base al peso total de la composición. Preferentemente, la composición acuosa comprende al menos 10 %, o al menos 15%, en peso de agua en base al peso total de la composición. La composición acuosa puede comprender al menos 35%, o al menos 40%, en peso de agua en base al peso total de la composición. Para las composiciones acuosas, preferentemente, el porcentaje de agua es de 5 a 90% en peso, y más preferentemente de 10
10 5 % a 50% en peso y, más preferentemente, de 8 a 20% en peso en base al peso total de la composición.

En una realización de la presente invención se proporciona una composición acuosa adecuada para aplicación tópica, que comprende una fase continua y al menos una fase discontinua, en la que dicha composición comprende al menos una dispersión de poliafrón, al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticosteroide. En esta realización, preferentemente, la composición comprende al menos 5%, más preferentemente al menos 6%, más preferentemente todavía al menos 8 % en peso, de agua en base al peso total de la composición.

15

Preferentemente, la composición acuosa adecuada para aplicación tópica comprende del 60 al 95 % en peso de la fase discontinua y de 5 a 40 % en peso de la fase continua en base al peso total de la composición, en la que, preferentemente, la composición comprende de 5 a 40 %, o de 5 a 30 %, o de 8 a 20 % en peso de agua en base al peso total de la composición, en la que la fase discontinua y/o la fase continua comprenden al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticosteroide y al menos un tensioactivo. Más preferentemente, la composición acuosa adecuada para aplicación tópica comprende del 70 al 90% en peso de la fase discontinua y de 10 a 30 % en peso de la fase continua en base al peso total de la composición, en la que, preferentemente, la composición comprende al menos de 5 a 30 %, o de 8 a 20 % en peso de agua en base al peso total de la composición, en la que la fase discontinua y/o la fase continua comprenden al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticosteroide y al menos un tensioactivo.

20

25

Preferentemente, la composición de la presente se puede dispersar en agua. Preferentemente, la composición de la presente se puede diluir en agua. Esto incrementa la flexibilidad de uso de la invención en, por ejemplo, mejorar la aplicación de la composición en el cuero cabelludo a través de cabello dejando el pelo húmedo o aclarando la preparación de cualquier superficie tópica si surge el deseo o necesidad, o mediante la fácil eliminación lavando el producto de la contaminación accidental de la ropa. Estas ventajas mejoran la experiencia durante el uso de los usuarios y mejoran el cumplimiento del paciente.

30

35

Las ventajas de proporcionar una composición acuosa que comprende al menos una vitamina D o análogo de la vitamina D y al menos un corticosteroide incluyen permeación mejorada del fármaco, control de la permeación del fármaco mediante la inclusión de ciertos potenciadores de la permeación, retardantes de la permeación y sensación mejorada en la piel.

40

Cuando la fase continua o externa de la composición comprende agua se desea un estrecho control del pH dentro de los límites adecuados. Dicho control es adecuado con el fin de obtener una composición estable. Los presentes inventores han descubierto que se pueden obtener las composiciones estables de la presente invención cuando el pH de la composición se ajusta a un pH de 7,0 a 8,5, todavía más preferentemente a un pH de 7,25 a 7,75. Debe entenderse que se puede usar cualquier ácido o base adecuada para ajustar el pH al valor o intervalo de pH adecuado. Normalmente, el pH de la composición tendrá que elevarse mediante la adición de una base que, adecuadamente, puede ser trietanolamina. Otras bases adecuadas incluyen, entre otros, tris(hidroximetil)aminometano (tris) e hidróxido sódico. De forma ventajosa y, preferentemente, el pH de la composición se puede estabilizar mediante la incorporación de un tampón adecuada en la fase acuosa. Sistemas tampón adecuados que tienen un pH dentro del intervalo especificado será familiar para los expertos en la técnica.

45

50

La fase continua puede comprender o consistir esencialmente en un líquido farmacéuticamente aceptable que es miscible o sustancialmente miscible en agua, preferentemente un compuesto de fórmula R_1-OH , en la que R_1 es alquilo C_1-C_{10} y/o un compuesto de fórmula $HO-R_2-H$, en la que R_2 es $-(C_2H_4)_n$ o $-(C_3H_6)_n$, en la que n es de 1 a 100, preferentemente de 1 a 25. R_1 y R_2 pueden ser lineales o ramificados. Preferentemente, R_1 es alquilo C_1-C_{10} , n es, preferentemente, de 1 a 25. Preferentemente, la fase continua comprende propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, alcohol isopropílico o una mezcla de los mismos. Cuando la fase continua comprende polietilenglicol o polipropilenglicol, el polietileno o polipropileno glicol es, preferentemente, un polietilenglicol que es líquido a temperatura ambiente (20 °C). El un polietilenglicol puede contener, por ejemplo, de 1 a 12 unidades de óxido de etileno o propileno y/o tener un peso molecular de hasta 600.

55

60

En una realización de la presente invención, la composición, y preferentemente la dispersión de poliafrón, comprende de 0 a 60 % en peso, preferentemente de 0 a 20 % en peso, más preferentemente de 0 a 15 % en peso, de un alcohol de C_1-C_4 , etilenglicol, un polietilenglicol líquido, propilenglicol, un polipropilenglicol líquido, dietilenglicol monoetiléter o mezclas de los mismos. Una de las ventajas de la composición de la presente invención sobre las

65

composiciones de la técnica anterior es que no se necesitan niveles altos de alcohol como potenciadores de la permeación de la piel. Se sabe que el alcohol produce irritación cutánea cuando se aplica a piel dañada. Las composiciones de la presente invención tienen la ventaja de se puede conseguir permeación potenciada incluso sin la necesidad de que haya alcohol presente o sin la necesidad de niveles elevados de alcohol. Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que es ventajoso para la composición de la presente invención comprender de 0 a 2 5% en peso de alcohol, más preferentemente de 0 a 15 % en peso en base al peso total de la composición. Preferentemente, el alcohol es isopropanol y/o propilenglicol. Dichas composiciones poseen propiedades mejoradas de liberación de fármaco.

Se entenderá que se pueden usar otros disolventes hidrofílicos adecuados en la fase continua de los poliafrones.

El tensioactivo usado en la presente invención se puede incorporar en una o ambas fases de la dispersión de poliafrón. Tensioactivos adecuados incluyen un poliglicoléter de alquilo, un poliglicoléster de alquilo, un alcohol etoxilado, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, un éster de ácido graso de polioxietileno, un tensioactivo iónico o no iónico, un aducto de ricino hidrogenado/polioxietilenglicol que contiene de 25 a 60 grupos etoxi, un aducto de aceite de ricino/polioxietilenglicol que contiene de 25 a 45 grupos etoxi, un éster de ácido graso de sorbitano (por ejemplo Span 20 o Span 80), un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo Pluronic L121 o Pluronic F68) o una mezcla de los mismos.

Se entenderá que se pueden usar otros tensioactivos adecuados.

Preferentemente, las composiciones de la presente invención comprenden menos del 4 % en peso de tensioactivo, más preferentemente menos del 3 %, más preferentemente todavía menos del 2 % en peso de la composición total.

En la composición de la presente invención, al menos una vitamina D o análogo de vitamina D está presente de forma predominante en la fase discontinua.

El análogo de vitamina D empleado en la composición de la presente invención puede ser, por ejemplo, calcipotriol, seocalcitol, calcitriol, calcipotriol monohidrato, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol, falecalcitriol, becocalcidiol, la,24S-dihidroxi-vitamina D₂, 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-[[(3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi)-metil]-9,10-seco-preg-na-5(Z),7(E),10(19)-trieno, o una mezcla de los mismos. Más preferentemente, el análogo de vitamina D es calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, la,24S-dihidroxi-vitamina D₂, 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-[[(3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi)-metil]-9,10-seco-preg-na-5(Z),7(E)10(19)-trieno, o una mezcla de los mismos. Más preferentemente, los análogos de vitamina D son calcipotriol y calcipotriol monohidrato. Otros ejemplos de análogos de vitamina D adecuados se describen en el documento US-B-6.753.013.

Los análogos de vitamina D sintéticos se prefieren en las composiciones de la presente invención sobre la vitamina D o los derivados de vitamina D naturales, ya que los efectos terapéuticos de estos últimos pueden ser menos selectivos para el tratamiento de enfermedades de piel, tales como la psoriasis.

La composición de la presente invención puede comprender de 0,0001 a 0,05 % en peso de la vitamina D o análogo de vitamina D, preferentemente de 0,001 a 0,001 5 en peso y, más preferentemente, de 0,0025 a 0,005 % en peso de la composición total.

El corticosteroide puede estar, predominantemente, en la fase continua o, predominantemente, en la fase discontinua. Preferentemente, el corticosteroide está, predominantemente, en la fase discontinua. Más preferentemente, el corticosteroide y la vitamina D o un análogo de la vitamina D están, predominantemente, en la fase discontinua. El intervalo de proporciones en peso entre corticosteroide y vitamina D o análogo de la vitamina D es, preferentemente, de 4:1 a 50:1 y, más preferentemente, de 8:1 a 20:1 y, más preferentemente de 9:1 a 11:1.

Preferentemente, el corticosteroide se selecciona de uno o más de betametasona (9-flúor-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) o ésteres de la misma, tal como el 21-acetato, el 17-adamantoato, el 17-benzoato, el 17-valerato y el 17,21-dipropionato; alclometasona o ésteres de la misma, tal como el 17,21-dipropionato; clobetasol o ésteres del mismo tales como el propionato; Clobetasol o ésteres de la misma tales como el 17-butirato; Oesoximetasona; Oiflucortolon o ésteres del mismo, Oiaflorasona o ésteres de la misma tales como el 17,21-diacetato; Fluocinonida o ésteres de la misma tales como el 21-pivalato; Fluocinolona o ésteres de la misma tales como la acetónida; Fluticasona o ésteres de la misma tales como el 17-propionato; Fluprednidenol o ésteres del mismo tales como el 21-acetato; Halcinonida; Hidrocortisona o ésteres de la misma tales como el 17-butirato; Mometasona o ésteres de la misma tales como el 17-(2-furoato); y Triamcinolona o ésteres o ésteres de la misma tales como la acetónida. También se pueden seleccionar corticosteroides donadores de óxido nítrico, tales como TPI 1020 (NicOx). Más preferentemente, el corticosteroide se selecciona de uno o más de betametasona o ésteres de la misma, tal como el 17-valerato o el 17,21-dipropionato; Clobetasol o ésteres del mismo tales como el propionato; Triamcinolona o ésteres o ésteres de la misma tal como la acetónida o la acetónida-21-N-benzoil-2-metil-alaninato o la acetónida-21-(3,3-dimetilbutirato); o Hidrocortisona o ésteres de la misma tal como el 17-butirato. Más preferentemente, el corticosteroide es 17,21-dipropionato de betametasona.

Preferentemente, la composición de la presente invención comprende de 0,001 a 1,0 % en peso de corticosteroide, más preferentemente de 0,01 % a 0,075 % en peso y todavía más preferentemente de 0,025 a 0,05 % en peso de la composición total.

5 La composición de la presente invención puede además comprender un agente gelificante y/o agente modificador de la reología, tal como un modificador de la viscosidad.

10 El agente gelificante puede seleccionarse de, por ejemplo, gomas de alginato o sus sales, goma guar, goma garrofín, goma xantana, goma arábica, gelatina, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o sus sales, bentonitas, silicatos de magnesio aluminio, "carbómeros" (sales de polímeros reticulados de ácido acrílico) o polimetacrilatos de glicerilo o sus dispersiones en glicoles. Se entenderá que se pueden usar otros agentes gelificantes adecuados. Adicionalmente, los inventores han descubierto que algunos de los agentes gelificantes (por ejemplo, carbómeros) pueden también funcionar como agentes tampón químicos, de modo que se evita la variación indeseada del pH de la composición durante su almacenamiento y uso.

15 Preferentemente, la composición de la presente invención comprende de 0,05 a 5,0 % en peso de un agente gelificante, preferentemente de 0,1 a 2 % en peso y más preferentemente de 0,2 a 1,0 % en peso de la composición total.

20 En una forma de realización de la presente invención, la composición tiene la consistencia de un gel. La consistencia de tipo gel puede estar formada por una, dos, tres o más dispersiones de poliafrón. Preferentemente, la composición es una composición acuosa.

25 La composición de la presente invención se puede usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. Además, la composición de la presente invención se puede usar en el tratamiento de la psoriasis. Además, la composición de la presente invención se puede usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

30 En una realización de la presente invención, la composición como se describe en el presente documento se puede aplicar en el cuero cabelludo u otra superficie de la piel a través del cabello. Preferentemente, en esta realización el pelo se humedece (por ejemplo usando agua con o sin champú y, después, secando con una toalla). Después, el producto se puede aplicar al cuero cabelludo en una cantidad adecuada y masajear para que penetre en el cuero cabelludo a través del cabello. Después, se puede dejar secar el pelo de forma natural o secar con un secador. De forma ventajosa, la forma dispersible en agua de la formulación permite una distribución uniforme de los ingredientes activos sobre la piel usando este procedimiento. Como alternativa, o adicionalmente, la composición se puede introducir en el cuero cabelludo mediante masaje a través de la piel y se deja durante un periodo de tiempo adecuado (que puede ser de 8 a 12 horas), tras lo cual se puede aclarar el exceso o resto con agua con o sin champú. Preferentemente, la composición se aplica a un animal en forma de dosificación unitaria.

35 Las composiciones de la presente invención pueden también contener otros aditivos, tales como conservantes (por ejemplo para prevenir la contaminación microbiológica), agentes tampón (para el control del pH y para evitar la inestabilidad y los daños en el manto ácido de la piel), antioxidantes y potenciadores de la permeación. Estos aditivos se pueden incluir en la fase continua o discontinua de la dispersión de poliafrón.

40 Se entenderá que la inclusión de estos aditivos será a los niveles y con el tipo de materiales que se ha encontrado que son efectivos y útiles. Se deben tomar precauciones en la elección y cantidad de estos aditivos para evitar comprometer las demás ventajas de funcionamiento de la presente invención.

45 En una realización de la presente invención, la vitamina D o el análogo de la vitamina D de la presente invención se dispersa y/o disuelve en la fase discontinua de una primera dispersión de poliafrón. El corticosteroide se dispersa y/o disuelve en la fase discontinua de una segunda dispersión de poliafrón. Las dispersiones de poliafrón primera y segunda se mezclan después para formar la composición de la presente invención. Opcionalmente, también puede estar presente una tercera, o más, dispersión de poliafrón en la composición de la presente invención. La tercera, o más, dispersión de poliafrón puede, por ejemplo, comprender agentes tales como aceites emolientes (para mejorar la "sensación" con el uso), aceites oclusivos para evitar la deshidratación de la piel y potenciar la permeación de la piel por lo "ingredientes activos, agentes que proporcionan una sensación de calor o de frío cuando se aplican en la piel o las pantallas solares. Preferentemente, estos agentes estarán presentes en la fase discontinua de las dispersiones de poliafrón.

50 En una forma de realización de la presente invención, el análogo de vitamina D es calcipotriol o calcipotriol monohidrato.

55 En una composición particularmente preferida, la fase discontinua es un triglicérido caprílico/cáprico, la fase continua es agua desmineralizada, el análogo de vitamina D es calcipotriol y el corticosteroide es dipropionato de betametasona.

60 En una forma de realización de la presente invención, el análogo de vitamina D es calcipotriol o calcipotriol monohidrato.

65 En una composición particularmente preferida, la fase discontinua es un triglicérido caprílico/cáprico, la fase continua es agua desmineralizada, el análogo de vitamina D es calcipotriol y el corticosteroide es dipropionato de betametasona.

En una forma de realización de la presente invención, la composición comprende al menos una fase discontinua que comprende al menos uno de triglicéridos cáprico/caprílico, escualeno, dimeticona, ciclodimeticona y mezclas de dos o más de los mismos, el análogo de vitamina D es calcipotriol y el corticosteroide es dipropionato de betametasona. Tensioactivos preferidos en esta forma de realización son Laureth-4 y Poloxámero 188. Preferentemente, la continua comprende agua. Dicha realización se pone de ejemplo en el Ejemplo 1. De forma ventajosa, dicha composición es estable durante un periodo extendido de tiempo, por ejemplo durante 3 meses, 6 meses o 9 meses. Esta composición proporciona buena solubilidad para los ingredientes activos, tiene una permeación potenciada y tiene una sensación muy agradable sobre la piel durante y después de la aplicación.

En una forma de realización adicional, la composición de la presente invención comprende al menos una fase discontinua que comprende al menos uno de triglicéridos cáprico/caprílico, escualeno, dimeticona, miristato de isopropilo, ciclodimeticona y mezclas de dos o más de los mismos, el análogo de vitamina D es calcipotriol y el corticosteroide es dipropionato de betametasona., tensioactivos preferidos en esta realización son Laureth-4 y Poloxámero 188. Preferentemente, la fase continua comprende agua y ácido poliacrílico que se neutraliza con trietanolamina, de modo que se forma un gel para controlar la viscosidad. Esta realización se pone de ejemplo en el Ejemplo 3. De forma ventajosa, esta composición usa una fase de gel acuoso para proporcionar una viscosidad de tipo crema mayor y una excelente capacidad tampón del pH.

En una forma de realización adicional, la composición de la presente invención comprende al menos una fase discontinua que comprende al menos uno de triglicéridos cáprico/caprílico, escualeno, dimeticona, miristato de isopropilo y ciclodimeticona, y mezclas de dos o más de los mismos, el análogo de vitamina D es calcipotriol y el corticosteroide es dipropionato de betametasona., tensioactivos preferidos en esta realización son Laureth-4 y Poloxámero 188. Preferentemente, la fase continua comprende agua y goma xantana de modo que se forma un gel para controlar la viscosidad. Dicha realización se pone de ejemplo en el Ejemplo 5. Los inventores han descubierto que el uso de xantana produce una estabilidad excelente a una viscosidad menor, lo que es particularmente útil en una loción más que en una creman.

En una forma de realización adicional, la composición de la presente invención comprende al menos una fase discontinua que comprende al menos uno de triglicéridos cáprico/caprílico, escualeno, dimeticona, elastómero de silicona, miristato de isopropilo y ciclodimeticona, y mezclas de dos o más de los mismos, el análogo de vitamina D es calcipotriol y el corticosteroide es dipropionato de betametasona., tensioactivos preferidos en esta realización son Laureth-4 y Poloxámero 188. Preferentemente, la fase continua comprende agua, alcohol isopropílico y ácido poliacrílico que se neutraliza con trietanolamina, de modo que se forma un gel para controlar la viscosidad. Dicha realización se pone de ejemplo en el Ejemplo 13. El elastómero de silicona se añade a la fase discontinua para mejorar la sensación estética del producto. Esta realización proporciona una "sensación después de la aplicación" (sensación residual de la piel tras la aplicación) todavía más agradable y mayores propiedades de barrera de la piel.

En otra realización adicional, la composición de la presente invención comprende una fase discontinua que comprende miristato de isopropilo y al menos una de escualeno, dimeticona, elastómero de silicona y ciclometicona. En esta realización, el corticosteroide es dipropionato de betametasona y el análogo de vitamina D es calcipotriol y los tensioactivos preferidos son Laureth-4 Y Poloxámero 188. Preferentemente, la fase continua comprende agua y ácido poliacrílico que se neutraliza con trietanolamina, de modo que se forma un gel para controlar la viscosidad. Dicha realización se pone de ejemplo en el Ejemplo 17. Esta realización proporciona una permeación considerablemente potenciada en comparación con otras realizaciones.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento de elaborar la composición como se describe en el presente documento, que comprende las etapas siguientes:

(i) proporcionar un disolvente hidrofílico que opcionalmente comprende al menos una vitamina D o análogo de la vitamina D y/o al menos un corticosteroide y/o un tensioactivo;

(ii) proporcionar un disolvente hidrofóbico que opcionalmente comprende al menos una vitamina D o análogo de la vitamina D y/o al menos un corticosteroide y/o un tensioactivo;

(iii) mezclar el disolvente hidrofílico con el disolvente hidrofóbico en condiciones adecuadas para formar la composición que comprende al menos una dispersión de poliafrón, al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticosteroide.

Procedimientos adecuados para preparar dispersiones de poliafrón se describen en el documento US-A-4486333. Los expertos en la técnica entenderán que, según sea adecuada, se pueden usar otros procedimientos de fabricación.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento de elaborar la composición como se describe en el presente documento, que comprende las etapas siguientes:

preparar una primera dispersión de poliafrón que comprende una vitamina D o análogo de vitamina D;

preparar una segunda dispersión de poliafrón que comprende un corticosteroide;

y mezclar dichas primera y segunda dispersiones de poliafrón para formar la composición.

El procedimiento puede además comprender:

preparar una tercera o más dispersión de poliafrón que comprende un agente activo, tal como uno o más de un agente protector solar, un agente de refrigeración, un agente térmico, un agente antiprurítico, un agente estético, un agente de enmascaramiento estérico, un agente espumante, una fragancia, un agente colorante, un antioxidante o un aceite emoliente, e incluye mezclas de los mismos;

y mezclar dicha tercera o más dispersión de poliafrón con dicha primera y segunda dispersiones de poliafrón para formar la composición. La composición, como se describe en el presente documento, se liberará en la piel en forma de un aerosol o un pulverizador. Por ejemplo, el documento EP 1.575.542 enseña la incorporación de una espuma bilíquida en los aerosoles.

La composición de la presente invención se puede incorporar en aerosoles mediante la adición de agua y gas propelente (por ejemplo butano).

La composición de la presente invención puede estar en forma de, por ejemplo, una loción o una crema. La composición puede almacenarse en cualquier bote, tubo, botella, sobre aerosol, aplicador de pulverización o contenedor sellado con accionador de bombear. De forma ventajosa, para que las composiciones permanezcan estables, preferentemente, los contenedores evitan que el oxígeno entre en el contenedor. Preferentemente, las composiciones de la presente invención están selladas en contenedores herméticos con el fin de evitar la degradación de las composiciones antes de usar.

A continuación se describirá la presente invención a modo de ejemplo únicamente en referencia a las figuras siguientes, en las que:

La **Figura 1** es un cromatograma de HPLC de una muestra estable (Ejemplo 7). Picos para calcipotriol (3,9 min) y dipropionato de betametasona (BOP) (5,3 min). No se observan indicios de productos de degradación. Las condiciones de la HPLC son:

Columna: NovaPakC18, tamaño de partícula 4 μ , columna de 3,9 x 150 mm (Waters), Fase móvil: 55% de acetonitrilo en agua

Caudal: 1ml/minuto Temperatura de la columna: 25°C.

La **Figura 2** es un cromatograma de HPLC de una muestra inestable. Se observa degradación del dipropionato de betametasona. (pico adicional y un hombro a 2,5 minutos) y hay algunos indicios de degradación de calcipotriol (pico muy minoritario a 3,3 minutos). Las condiciones de la HPLC son: Columna: NovaPakC18, tamaño de partícula 4 μ , columna de 3,9 x 150 mm (Waters), Fase móvil: 55% de acetonitrilo en agua. Caudal: 1ml/minuto Temperatura de la columna: 25°C.

La **Figura 3** es un cromatograma de HPLC de la degradación de calcipotriol, como pone de manifiesto la presencia de picos extraños (4,5 minutos y 3,6 minutos) en cualquier lado del pico principal de calcipotriol (3,9 minutos). En esta muestra no había dipropionato de betametasona (BOP), por tanto estos picos no pueden deberse a la degradación de BOP. Las condiciones de la HPLC son:

Columna: NovaPakC18, tamaño de partícula 4 μ , columna de 3,9 x 150 mm (Waters), Fase móvil: 55% de acetonitrilo en agua. Caudal: 1 ml/minuto Temperatura de la columna: 25°C.

Definición de estabilidad

Para la presente invención, se considera que un producto es estable durante el almacenamiento si cumple los siguientes criterios.

El producto se almacena en contenedores de cristal cerrados y herméticos con un espacio vacío que comprende no más del 5 % en volumen del volumen utilizable total del contenedor.

El producto y el contenedor, tal como se han definido anteriormente, se almacenan a una temperatura constante de 40 °C en un horno de laboratorio estándar (por ejemplo, Heraeus, horno de aire circulante de tipo "Function Line", modelo UT6, control de temperatura \pm 0,3 °C a 150 °C).

El producto se analiza al final del periodo de análisis. El periodo de análisis es de al menos 3 meses y, preferentemente, al menos 6 meses desde la fecha de inicio del almacenamiento.

Los criterios de paso son los siguientes:

Procedimiento	Criterios de paso
Comparación visual del aspecto de la muestra almacenada en comparación con una muestra estándar almacenada a 20 °C durante el mismo periodo.	La evaluación visual indica muy pocas diferencias, si hay alguna, entre la muestra almacenada y la estándar. En concreto, el aspecto de la muestra es uniforme sin ningún signo de separación en dos o más fases distintas.
Análisis microscópico con un aumento de al menos 200 X que compara el aspecto al microscopio de la muestra almacenada con una imagen almacenada de su aspecto en la fecha del comiendo de almacenamiento.	El análisis indica muy pocos, si existe alguno, cambios en el tamaño y la distribución del tamaño de las gotas de poliafrón, sin signos de fases separadas.
Análisis de los componentes farmacológicamente activos de la formulación mediante la extracción y procedimiento de HPLC proporcionados más adelante en el presente documento.	Cada ingrediente activo no habrá disminuido en más del 5 % en peso del contenido inicial en la fecha de inicio de la prueba de almacenamiento tras 3 meses de almacenamiento. Los productos de descomposición conocidos de los ingredientes activos, si hay, constituyen en conjunto no más del 5 % del ingrediente activo inicial en base a las medidas del área bajo la curva. Véase las Figuras 1-3 para aclaraciones adicionales.

Todas las muestras almacenadas que cumplan los criterios anteriores en las condiciones de prueba proporcionadas anteriormente se consideran estables durante el almacenamiento para los fines de la presente invención.

5 La "Guía para el análisis de estabilidad Q1A (R2) en la industria de nuevas sustancias y productos farmacológicos" de la FDA, aunque no vinculante, especifica condiciones de almacenamiento acelerado que incluyen el almacenamiento a temperaturas específicas (p. ej., a 40 °C) durante un tiempo específico (6 meses) y a una humedad relativa controlada (HT del 75 %). La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, ICH QA1 (R2) Guías para el análisis de la estabilidad: Análisis de la Estabilidad de de nuevas sustancias y productos farmacológicos", especifica condiciones idénticas para el análisis de almacenamiento acelerado. El procedimiento de prueba de la estabilidad especificado anteriormente para el fin de la presente invención no incluye provisión para controlar la humedad relativa, ya que el almacenamiento tiene lugar en contenedores de cristal cerrados cuyas paredes y cierres son herméticos al paso de vapor de agua.

15 La definición anterior de estable al almacenamiento es definitiva para los fines de la presente invención- No obstante, los datos de almacenamiento en algunos ejemplos se obtuvieron sustituyendo tubos de tipo eppendorf sellados para contenedores de cristal cerrados (vidrio). Este procedimiento se adoptó para hacer frente a cantidades relativamente pequeñas de muestra y proporciona una aproximación razonable al procedimiento definitivo, ya que los tubos de tipo eppendorf también proporcionan una barrera y sello impermeables al vapor de agua y otros componentes de la composición. El procedimiento de análisis para los tubos de tipo eppendorf (plástico) es idéntico al del procedimiento definitivo.

20 Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la presente invención.

25 **EJEMPLO 1**

Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel de las composiciones siguientes.

30

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0695%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,3465%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (derivado de oliva-A & E Connock)	9,00
Dimeticona (Q7-1920,100 CP -Dow Corning)	44,10
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	36,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

5

PRODUCTO FINAL	% p/p

<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	7,20
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	18,60
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	74,20
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 50 µg/g. **El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 643 µg/g (equivalente a 500 µg/g de betametasona).	

Procedimiento de fabricación

5 Tres dispersiones de poliafrón se elaboraron de forma individual mediante el procedimiento siguiente:

Una batidora de laboratorio de forma baja de 250 ml (diámetro interno 6,5 cm) se cargó con suficiente fase acuosa (continua) para preparar 30 g de poliafrón en gel. Esto se agitó a 200 rpm con un propulsor de cuatro cuchillas que tiene un diámetro de 6,0 cm al tiempo que se añade, gota a gota, la fase oleosa (discontinua) con una pipeta de Pasteur. La velocidad de adición al principio del procedimiento era baja (aproximadamente una gota cada 7 segundos), pero se aceleró una vez que se hubo añadido el 10 % de la fase oleosa de modo que el tiempo total necesario para elaborar el gel de poliafrón fue de aproximadamente 20 minutos.

10 Antes de la fabricación de cada dispersión de poliafrón en gel, se disolvió cualquier ingrediente activo en la fase adecuada mediante agitación suave durante la noche con un agitador magnético a temperatura ambiente en una batidora cubierta.

15 Para formar el producto final las tres dispersiones de poliafrón individuales se mezclaron.

20 ***Mediciones de la estabilidad- condiciones 1a***

Las mediciones de estabilidad se realizaron usando el procedimiento que se indica más adelante. En este ejemplo los datos de almacenamiento se obtuvieron con un tupo de tipo eppendorf.

25 El calcipotriol y la betametasona se extrajeron de la composición del Ejemplo 1 e introdujeron en isopropanol y se analizaron mediante HPLC en las condiciones que se dan a continuación.

Condiciones de la HPLC:

30 Columna: NovaPakC18, tamaño de partícula 4 µ, columna de 3,9 x 150 mm (Waters)

Fase móvil: 47% de acetonitrilo en agua.

Caudal: 1 ml/minuto

Temperatura de la columna: 25°C.

El tiempo de retención para calcipotriol 6,8 minutos

35 El tiempo de retención para betametasona fue 9,9 minutos.

Los inventores observaron que, tras 2 meses de almacenamiento a 40 °C, los niveles de calcipotriol y betametasona fueron 102 % ± 3 % y 99 % ± 1 %, de los niveles originales, respectivamente.

40 ***Mediciones de la estabilidad- condiciones 1b***

Las mediciones de estabilidad se realizaron usando el procedimiento que se indica más adelante. Las muestras se almacenaron en botes de cristal (herméticos) en un horno adecuado mantenidos a 40 °C, como se ha descrito anteriormente.

45 El calcipotriol y la betametasona se extrajeron de la composición del Ejemplo 1 e introdujeron en isopropanol mezclando la muestra en isopropanol, seguido de ultrasonidos y centrifugación. Los alícuotas del sobrenadante se analizaron mediante HPLC en las condiciones que se proporcionan a continuación.

50 Condiciones de la HPLC:

Columna: NovaPakC18, tamaño de partícula 4 µ, columna de 3,9 x 150 mm (Waters)

Fase móvil: 55% de acetonitrilo en agua.

Caudal: 1 ml/minuto

55 Temperatura de la columna: 25°C.

El tiempo de retención para calcipotriol 3,9 minutos
 El tiempo de retención para betametasona fue 5,3 minutos.

5 Los inventores observaron que, tras 2 meses de almacenamiento a 40 °C, los niveles de calcipotriol y betametasona fueron 102 % ± 3 % y 99 % ± 1 %, de los niveles originales, respectivamente.

Ejemplo 2

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,3066%) en una mezcla de 3:2 p:p de miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex): Triglicérido de caprílico/cáprico (Mygliol 812 -Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,3465%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

10

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (Olive-derived -A & E Connock)	9,00
Dimeticona (Q7-1920,100 CP -Dow Corning)	44,10
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	36,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90

Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Ultrez 10-Noveon)	1,00
Trietanolamina (TEA)	hasta pH 7,50
Agua desmineralizada	c.s. hasta 100%

PRODUCTO FINAL	% p/p
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	9,19
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	23,61
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	47,27
Propilenglicol	10,05
Gel acuoso	9,88
* nivel final de calcipotriol 55,4 µg/g	
* nivel final de BDP 645 µg/g, equivalente a 502 µg/g	

5

Procedimiento de fabricación

El procedimiento usado fue tal como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el propilenglicol y el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

Por gel neutralizado se quiere decir la adición de trietanolamina (una base) a una dispersión del ácido poliacrílico para formar un gel transparente que tiene un valor de pH de $7,5 \pm 0,2$. El procedimiento de neutralización de los geles de ácido poliacrílico es bien conocido para los expertos en la técnica.

Mediciones de la estabilidad

La estabilidad se analizó como en el Ejemplo 1b.

Los inventores han observado que, después de 3,5 meses de almacenamiento a 40 °C en botes de cristal, los niveles de calcipotriol y dipropionato de betametasona fueron $104 \pm 12 \%$ y $95 \pm 2 \%$ de los niveles originales, respectivamente.

El análisis de estabilidad con esta muestra está en evolución.

25

5 Se hace referencia a Simonsen y col., Drug Development and Industrial Pharmacy, 30(10) (2004) 1095-1102, en el que los autores indican que la inclusión de propilenglicol en un producto que contiene calcipotriol y betametasona produce una rápida descomposición de uno u otros de los ingredientes activos dependiendo del pH, aunque el propilenglicol es un potenciador muy bueno del caudal. Concluyeron que no era posible incluir propilenglicol en su producto formulado. Este ejemplo demuestra que los inventores de la presente invención han superado este problema. El Ejemplo 2, tabla 2 del documento US-B-6.753.013 ilustra la degradación de calcipotriol en un producto que comprende calcipotriol, dipropionato de betametasona y propilenglicol tras almacenamiento durante 2,5 meses a 40 °C.

10 EJEMPLO 3

Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel y un gel acuoso de las composiciones siguientes.

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0573%) en una mezcla de 3:2 p:p de miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex): Triglicérido de caprílico/cáprico (Mygliol 812 -Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

15

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,3838%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (Derivado de oliva -A & E Connock)	9,00
Dimeticona (Q7-1920,100 CP -DowCorning)	44,10
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	36,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	

Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Ultrez 10-Noveon)	1,00
Trietanolamina (TEA)	hasta pH 7,50
Agua desmineralizada	c.s. hasta 100%

PRODUCTO FINAL	% p/p
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	12,95
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	20,18
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	57,05
<i>GEL ACUOSO</i>	9,82
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 66,1 µg/g.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 690 µg/g (equivalente a 537 µg/g de betametasona).	

5 **Procedimiento de fabricación**

El procedimiento usado fue tal como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

Mediciones de la estabilidad

La estabilidad se analizó como en el Ejemplo 1b.

Los inventores han observado que, tras 9 meses de almacenamiento a 40 °C en un bote de cristal sellado, los niveles de calcipotriol y dipropionato de betametasona eran de 97 ± 7 % y 105 ± 6 % de los niveles originales, respectivamente..

20 **EJEMPLO 4**

Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel de las composiciones siguientes.

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0237%) miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Sacarosa (Fisher)	1,00
Agua desmineralizada	8,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,3085%) en miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Sacarosa (Fisher)	1,00
Agua desmineralizada	8,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (Derivado de oliva -A & E Connock)	20,00
Dimeticona (Q7-91 20 CP -DowCorning)	35,00
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	29,10
Elastómero DC10 (Dow Corning)	5,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Sacarosa (Fisher)	1,00
Agua desmineralizada	8,00

PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL	27,99
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL	26,56
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL	45,45
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 59,0 µg/g.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 730 µg/g (equivalente a 568 µg/g de betametasona).	

5

Procedimiento de fabricación

Se utilizó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 anterior.

10 Mediciones de la estabilidad

La estabilidad se analizó como en el Ejemplo 1b.

15 Los inventores han observado que, tras 4,5 meses de almacenamiento a 40 °C en un bote de cristal sellado, los niveles de calcipotriol y dipropionato de betametasona eran de 100 % y 119 % de los niveles originales, respectivamente.

Tras 6 meses, los niveles de calcipotriol y dipropionato de betametasona eran de 42 % y 65 % de los niveles originales, respectivamente.

20

El análisis de estabilidad con esta muestra se está realizando a temperatura ambiente.

EJEMPLO 5

- 5 Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel y un gel acuoso de las composiciones siguientes.

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0452%) en miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,10
Polioxietileno (20) monooleato sorbitano (Surfacare T80)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,2889%) en miristato de isopropilo (Lexoil PM NF -Inolex)	89,10
Polioxietileno (20) monooleato sorbitano (Surfacare T80)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (Derivado de oliva -A & E Connock)	9,00
Dimeticona (Q7-91 20 CP -DowCorning)	44,10
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	36,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

GEL ACUOSO	
	% p/p
Goma xantana (Thew Arnott)	0,50
NaH ₂ PO ₄ (cuando pH 7,50 tampón fosfato, 50 mM)	0,60
Agua desmineralizada	c.s. hasta 100%

PRODUCTO FINAL	% p/p
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	11,66
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	27,54
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	50,87
<i>GEL ACUOSO</i>	9,93
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 47,0 µg/g.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 709 µg/g (equivalente a 551 µg/g de betametasona).	

Procedimiento de fabricación

5 El procedimiento usado fue exactamente como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

EJEMPLO 6

10 Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel y un gel acuoso de las composiciones siguientes.

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,02687%) en miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Propan-2-ol	2,70
Agua desmineralizada	5,40

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,3289%) en miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Propan-2-ol (Fisher)	2,70
Agua desmineralizada	5,40

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	%w/w
Escualano (derivado de oliva -A & E Connok)	9,00
Dimeticona (Q7-9120 100 CP -DowCorning)	44,10
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	36,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Ultrez 10-Noveon)	2,00
Propan-2-ol (Fisher)	30,00
50% Trietanolamina (ac.)	hasta pH 7,29
Agua desmineralizada	c.s. hasta 100%

PRODUCTO FINAL	% p/p
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	25,00
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	25,00
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	40,00
<i>GEL ACUOSO</i>	10,00
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 67,9 µg/g.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 783 µg/g (equivalente a 609 µg/g de betametasona).	

5

Procedimiento de fabricación

El procedimiento usado fue tal como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

10

Mediciones de la estabilidad

La estabilidad se analizó como en el ejemplo 1a, la muestra se almacenó en tubos eppendorf sellados.

15

Los inventores observaron que, tras 3 meses de almacenamiento a 40 °C, los niveles de calcipotriol y betametasona fueron 101 % y 106 % de los niveles originales, respectivamente. El análisis de estabilidad con esta muestra está en evolución.

20

Los inventores observaron que, tras 6 meses de almacenamiento a 40 °C, los niveles de calcipotriol y betametasona fueron 107 % y 100 % de los niveles originales, respectivamente.

EJEMPLO 7

Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel y un gel acuoso de las composiciones siguientes.

5

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0258%) miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,325%) en miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (Olive-derived -A & E Connock)	20,00
Dimeticona (Q7-9120, 20 cST -DowCorning)	35,00
Elastómero DC10 (Dow Corning)	5,00
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	26,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Carbomer ETD 2020, suministrador)	2,00
Ácido etilendiaminotetraacético disódico (Na ₂ EDTA, Fisher)	0,20
Bisulfito sódico (NaHSO ₃ , Fisher)	0,50

Solución de NaOH al 20% acuosa	hasta pH 7,71
Agua desmineralizada	c.s. hasta 100%

PRODUCTO FINAL	% p/p
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	25,00
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	25,00
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	20,00
<i>GEL ACUOSO</i>	30,00
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 57,4 µg/g.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 723 µg/g (equivalente a 562 µg/g de betametasona).	

Procedimiento de fabricación

5 El procedimiento usado fue tal como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

Mediciones de la estabilidad

La estabilidad se analizó como en el ejemplo 1a, la muestra se almacenó en tubos eppendorf sellados.

15 Los inventores observaron que, tras 3 meses de almacenamiento a 40 °C, los niveles de calcipotriol y betametasona fueron 96% y 103% de los niveles originales, respectivamente. El análisis de estabilidad con esta muestra está en evolución. Otros análisis de estabilidad tras 6 meses de almacenamiento a 40 °C indicaron niveles de calcipotriol y betametasona fueron 96 % y 103 % de los niveles originales, respectivamente.

Ejemplo 8

Producto comercial (Dovobet (LEO Pharma), nº lote EA5525). Dovobet es un Producto comercial que también se vende con los nombres de Daivobet y Taclonex.

Producto	Ingredientes (no en orden de concentración)	Sensación sobre la piel
Ejemplo 1 US 6,753,013 B1	1. Dipropionato de betametasona 2. Calcipotriol (Hidrato), 3. Polioxipropilen-15-esteariléter, 4. α-Tocoferol 5. Parafina blanca blanda	Muy pegajoso y graso
Dovobet (también conocido como Daivobet, Taclonex)	1. Dipropionato de betametasona 2. Calcipotriol (Hidrato), 3. Polioxipropilen-15-esteariléter, 4. α-Tocoferol 5. Parafina blanca blanda	Muy pegajoso y graso

25 Una muestra del producto comercial se almacenó en un bote de cristal sellado y se almacenó a 40 °C del mismo modo que en los ejemplos anteriores.

Tras 3 meses, la muestra se analizó usando el procedimiento de extracción que se usó para el Ejemplo 1. Ensayo usando HPLC (como anteriormente) indicó niveles de fármaco del 91 % y 70 % para calcipotriol y BDP, respectivamente, en comparación con los análisis realizados con la muestra fresca.

5 EJEMPLO 9

Mediante el procedimiento siguiente se preparó una dispersión de poliafrón en gel de las composiciones siguientes.

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN en gel	
Fase oleosa	%
Solución de Calcipotriol* (0,0133%) y BDP (0,1554%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	90,00
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Solución de NaOH (20 % p/p)	hasta pH 8,50
Agua desmineralizada	c.s. hasta 9,00
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 120 µg.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 1399 µg/g (equivalente a 1088 µg/g de betametasona).	

10

Procedimiento de fabricación

La dispersión de poliafrón se elaboró mediante el procedimiento indicado en el Ejemplo 1.

15 **Mediciones de la estabilidad**

Las mediciones de estabilidad se realizaron usando el procedimiento indicado en el Ejemplo 1b.

20 Los inventores observaron que tras 1 mes de almacenamiento a 40 °C en un bote de cristal sellado, la formulación se había separado en un sistema con una fase oleosa significativa encima del gel de poliafrón. Para la muestra almacenada a temperatura ambiente tras 18 meses, los niveles de calcipotriol y betametasona fueron 97 % ± 3 % y 98 % ± 3 %, de los niveles originales, respectivamente.

25 **Ejemplo 10**

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,02671%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona** (0,3294%) en una mezcla de 3:2 p:p de miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex): Triglicérido de caprílico/cáprico (Mygliol 812 -Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (derivado de oliva -A & E Connock)	9,00
Dimeticona (Q7-9120, 100 CP -DowCorning)	44,10
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	36,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Ultrez 10-Noveon)	1,00
Trietanolamina (TEA)	hasta pH 7,00
Agua desmineralizada	c.s. hasta 100%

PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL	8,89
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL	23,35
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL	57,81
Gel acuoso	9,95
* nivel final de calcipotriol 53,2 µg/g	
** nivel final de BDP 692 µg/g (equivalente a 538 µg/g de betametasona)	

Procedimiento de fabricación

5 El procedimiento usado fue exactamente como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

Mediciones de la estabilidad

10 La estabilidad se analizó como en el Ejemplo 1b.

15 Los inventores han observado que, tras 2 meses de almacenamiento a 40 °C en un bote de cristal sellado, los niveles de calcipotriol y dipropionato de betametasona eran de $103 \pm 2 \%$ y $106 \pm 3 \%$ de los niveles originales, respectivamente. Además, tras 6 meses de almacenamiento a 40 °C, los niveles de calcipotriol y dipropionato de betametasona fueron $106 \pm 2 \%$ y $105 \pm 3 \%$ de los niveles originales, respectivamente. El análisis de estabilidad con esta muestra está en evolución.

EJEMPLO 11

20 Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel y un gel acuoso de las composiciones siguientes.

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0581%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona** (0,2908%) en una mezcla de 3:2 p:p de miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex): Triglicérido de caprílico/cáprico (Mygliol 812 -Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

25

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel 64/5918	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (derivado de oliva -A & E Connock)	9,00

Dimeticona (Q7-9120, 100 CP –Dow Corning)	44,10
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	36,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

TAMPÓN	
	% p/p
Sales de tampón fosfato	hasta pH 7,50
[Agua desmineralizada	c.s. hasta 100%

PRODUCTO FINAL	% p/p
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	10,15
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	25,32
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	53,54
<i>TAMPÓN</i>	10,99
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 52,5 µg/g.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 656 µg/g (equivalente a 51 µg/g de betametasona).	

5

Procedimiento de fabricación

El procedimiento usado fue exactamente como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que el tampón se añadió a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

10

Mediciones de la estabilidad

La estabilidad se analizó como en el Ejemplo 1b.

15

Los inventores han observado que, tras 6 meses de almacenamiento a 40 °C en un bote de cristal sellado, los niveles de calcipotriol eran de $106 \pm 2\%$ y $105 \pm 1\%$ de los niveles originales, respectivamente.

EJEMPLO 12

20

Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel de las composiciones siguientes.

25

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0283%) en miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Solución de calcipotriol* (0,0400 % en fase acuosa) 29,6 % p/p isopropanol en agua desmineralizada	9,00
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,3289%) en miristato de isopropilo (Lexoil PM NF -Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Solución de dipropionato de betametasona** (0,2252%) 33,8% p/p isopropanol en agua desmineralizada	9,00
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (derivado de oliva -A & E Connock)	20,00
Dimeticona (Q7-9120, 20 CP -Dow Corning)	35,00
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	29,10
Elastómero DC10 (Dow Corning)	5,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

5

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Ultrez 10-Noveon)	2,00
Trietanolamina (TEA)	hasta pH 7,29
Agua desmineralizada	c.s. hasta 100%

PRODUCTO FINAL	% p/p
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	25,00
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	25,00
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	30,00
<i>GEL ACUOSO</i>	20,00
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 72,0 µg/g.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 782 µg/g (equivalente a 608 µg/g de betametasona).	

Procedimiento de fabricación

- 5 Se utilizó el procedimiento precisamente como se ha descrito en el ejemplo 1, a excepción de la inclusión de la fase de gel.

Mediciones de la estabilidad

- 10 La estabilidad se analizó como en el Ejemplo 1a.

Los inventores han observado que, tras 6 meses de almacenamiento en un tubo eppendorf sellado a 40 °C, los niveles de calcipotriol y betametasona eran de 106 % y 117 % de los niveles originales, respectivamente. El análisis de estabilidad con esta muestra está en evolución.

15

EJEMPLO 13

Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel y un gel acuoso de las composiciones siguientes.

20

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0283%) en miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Solución de calcipotriol* (0,0400 % en fase acuosa) 29,6 % p/p isopropanol en agua desmineralizada	9,00
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,3289%) en miristato de isopropilo (Lexoil PM NF -Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	

Solución de dipropionato de betametasona** (0,2252%) 33,8% p/p isopropanol en agua desmineralizada	9,00
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (derivado de oliva -A & E Connock)	20,00
Dimeticona (Q7-9120, 20 CP -DowCorning)	35,00
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	29,10
Elastómero DC10 (Dow Corning)	5,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Ultrez 10-Noveon)	2,00
Trietanolamina (TEA)	hasta pH 7,29
Isopropanol (30,6% p/p) en agua desmineralizada	c.s. hasta 100%

PRODUCTO FINAL	% p/p
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	25,00
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	25,00
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	20,00
<i>GEL ACUOSO</i>	30,00

*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 72,0 µg/g.

**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 782 µg/g (equivalente a 608 µg/g de betametasona).

5

Procedimiento de fabricación

10 El procedimiento usado fue exactamente como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

Mediciones de la estabilidad

15

La estabilidad se analizó como en el Ejemplo 1a.

20 Los inventores han observado que, tras 6 meses de almacenamiento en un tubo eppendorf sellado a 40 °C, los niveles de calcipotriol y betametasona eran de 104 % y 116 % de los niveles originales, respectivamente. El análisis de la estabilidad durante el almacenamiento todavía se está realizando.

EJEMPLO 14

5 Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel y un gel acuoso de las composiciones siguientes.

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0243%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	89,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Fase acuosa	
Solución de calcipotriol* (0,0400 % en fase acuosa) 33,36% p/p isopropanol en agua desmineralizada	9,00
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,203%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	89,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Fase acuosa	
Solución de dipropionato de betametasona** (0,192%) 33,8% p/p isopropanol en agua desmineralizada	9,00
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (derivado de oliva -A & E Connock)	19,8
Dimeticonol 20 (Dow Corning)	34,60
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	28,70
Elastómero DC10 (Dow Corning)	4,90
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Tween 80 (Polisorbato 80- Surfachem)	1,00
Fase acuosa	
Isopropanol	3,00
Agua desmineralizada	6,00
Poloxilo 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40 BASF)	1,00

10

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Ultrez 10-Noveon)	2,00
Trietanolamina (TEA)	Hasta Ph 7,29
Isopropanol (30,6 % p/p) en agua desmineralizada	c.s. hasta 100 %

PRODUCTO FINAL	% p/p
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	15,00
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	27,00
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	40,00
<i>GEL ACUOSO</i>	18,00
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 37,8 µg/g.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 534 µg/g (equivalente a 415 µg/g de betametasona).	

5

Procedimiento de fabricación

El procedimiento usado fue exactamente como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

Mediciones de la estabilidad

La estabilidad se analizó como en el Ejemplo 1a.

Los inventores han observado que, tras 3,5 semanas de almacenamiento en un tubo eppendorf sellado a 40 °C, los niveles de calcipotriol y betametasona eran de 99 % y 138 % de los niveles originales, respectivamente. El análisis de la estabilidad durante el almacenamiento todavía se está realizando.

20

EJEMPLO 15

Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel y un gel acuoso de las composiciones siguientes.

25

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0243%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	89,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Fase acuosa	
Solución de calcipotriol* (0,0400 % en fase acuosa)	9,00
33,36% p/p isopropanol en agua desmineralizada	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,203%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 -Condea)	89,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Fase acuosa	
Solución de dipropionato de betametasona** (0,192%) 33,8% p/p isopropanol en agua desmineralizada	9,00
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (derivado de oliva -A & E Connock)	19,8
Dimeticonol 20 (DowCorning)	34,60
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	28,70
Elastómero DC10 (Dow Corning)	4,90
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Tween 80 (Polisorbato 80- Surfachem)	1,00
Fase acuosa	
Isopropanol	3,00
Agua desmineralizada	6,00
Poloxilo 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40 BASF)	1,00

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Ultrez 10-Noveon)	2,00
Trietanolamina (TEA)	Hasta pH 7,29
Isopropanol (30,6 % p/p) en agua desmineralizada	c.s. hasta 100 %

5

PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL	15,00
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL	27,00
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL	30,00
GEL ACUOSO	28,00
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 37,8 µg/g.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 534 µg/g (equivalente a 415 µg/g de betametasona).	

Procedimiento de fabricación

- 5 El procedimiento usado fue exactamente como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

10 **Mediciones de la estabilidad**

La estabilidad se analizó como en el Ejemplo 1a.

- 15 Los inventores han observado que, tras 3,5 semanas de almacenamiento en un tubo eppendorf sellado a 40 °C, los niveles de calcipotriol y betametasona eran de 95 % y 136% de los niveles originales, respectivamente. El análisis de la estabilidad durante el almacenamiento todavía se está realizando.

EJEMPLO 16

- 20 Mediante el procedimiento siguiente se prepararon tres dispersiones de poliafrón en gel y un gel acuoso de las composiciones siguientes.

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,0243%) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol 812 -Condea)	89,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Fase acuosa	
Solución de calcipotriol* (0,0400% p/p) 33,36% p/p isopropanol en agua desmineralizada	9,00
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,203% p/p) en triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol812 - Condea)	89,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Fase acuosa	
Solución de dipropionato de betametasona** (0,192% p/p) 33,8% p/p isopropanol en agua desmineralizada	9,00
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00

25

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (derivado de oliva -A & E Connock)	19,8
Dimeticonol 20 (Dow Corning)	34,60

Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	28,70
Elastómero DC10 (Dow Corning)	4,90
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Tween 80 (Polisorbato 80- Surfachem)	1,00
Fase acuosa	
Isopropanol	3,00
Agua desmineralizada	6,00
Poloxilo 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40 BASF)	1,00

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Ultrez 10-Noveon)	2,00
Trietanolamina (TEA)	Hasta pH 7,29
Isopropanol (30,6 % p/p) en agua desmineralizada	c.s. hasta 100 %

PRODUCTO FINAL	% p/p
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL</i>	15,80
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL</i>	27,10
<i>DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL</i>	19,70
<i>GEL ACUOSO</i>	37,40
*El contenido de calcipotriol en la formulación final es 39,9 µg/g.	
**El contenido de dipropionato de betametasona en la formulación final es 536 µg/g (equivalente a 417 µg/g de betametasona).	

5 Procedimiento de fabricación

El procedimiento usado fue exactamente como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

Mediciones de la estabilidad

La estabilidad se analizó como en el Ejemplo 1a.

Los inventores han observado que, tras 3,5 semanas de almacenamiento en un tubo eppendorf sellado a 40 °C, los niveles de calcipotriol y betametasona eran de 101 % y 137% de los niveles originales, respectivamente. El análisis de la estabilidad durante el almacenamiento todavía se está realizando.

20 Ejemplo 17

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de calcipotriol* (0,02047%) en miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,10

Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 en gel	
Fase oleosa	%
Solución de dipropionato de betametasona* (0,2775%) en miristato de isopropilo (LexoilPM NF -Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 en gel	
Fase oleosa	% p/p
Escualano (derivado de oliva -A & E Connock)	20,00
Dimeticona (Q7-9120 ,100 CP –Dow Corning)	35,00
Elastómero DC10 (Dow Corning)	5,00
Ciclometicona (STb5NF -Dow Corning)	29,00
Laureth-4 (Volpo L4 -Croda)	1,00
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 -BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00

GEL ACUOSO	
	% p/p
Ácido poliacrílico (Ultrez 10-Noveon) 2,00	1,00
Trietanolamina (TEA)	Hasta pH 7,25
Agua desmineralizada	c.s. hasta 100 %

5

PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 1 EN GEL	26,20
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 2 EN GEL	25,32
DISPERSIÓN DE POLIAFRÓN 3 EN GEL	38,75
GEL ACUOSO	9,73
* nivel final de calcipotriol 47,8 µg/g	
** nivel final de BDP 626 µg/g (equivalente a 487 µg/g de betametasona)	

--

Procedimiento de fabricación

- 5 El procedimiento usado fue exactamente como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que se el gel acuoso neutralizado se añadieron a la mezcla fina de las tres dispersiones de poliafrón en gel, 1, 2 y 3, y se mezclaron mediante mezclado simple hasta que el producto quedó como una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrón.

10 **Resumen**

ID	Medio de almacenamiento	Estabilidad (tiempo)
Ejemplo 1	Cristal	2 meses (en curso)
Ejemplo 1	Plástico	2 meses ^a
Ejemplo 2	Cristal	2 meses* (en curso)
Ejemplo 3	Cristal	9 meses
Ejemplo 4	Cristal	4,5 meses**
Ejemplo 5	Cristal	En curso
Ejemplo 6	Plástico	3 meses (en curso)
Ejemplo 7	Plástico	3 meses***
Ejemplo 8	Cristal	3 meses*** Inestable
Ejemplo 9	Cristal	18 meses a temperatura ambiente
Ejemplo 10	Cristal	6 meses
Ejemplo 11	Cristal	6 meses
Ejemplo 12	Plástico	6 meses
Ejemplo 13	Plástico	6 meses
Ejemplo 14	Plástico	3,5 meses
Ejemplo 15	Plástico	3,5 meses
Ejemplo 16	Plástico	3,5 meses

estabilidad como se ha definido anteriormente; menos del 5 % de pérdida de cualquier fármaco en comparación con los niveles iniciales del fármaco. Almacenamiento a 40 °C, a menos que se indique lo contrario.

^aniveles de calcipotriol y dipropionato de betametasona 102 % y 99 % de los niveles originales

* Nivel de betametasona= 95 % del original en la última muestra almacenada.

** Tras 6 meses, los niveles de calcipotriol y dipropionato de betametasona eran de 42 % y 65 % de los niveles originales, respectivamente.

***Nivel de calcipotriol = 86 % del original tras 4 meses a 40 °C.

**** Tras 3 meses, los niveles de calcipotriol y dipropionato de betametasona eran de 91 % y 70 % de los niveles originales, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición adecuada para aplicación tópica, que comprende una fase continua y al menos una fase discontinua, en la que dicha composición comprende al menos una dispersión de poliafrón, al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticosteroide, en la que el corticosteroide está predominantemente en la fase discontinua y la vitamina D o análogo de vitamina D está predominantemente en la fase discontinua.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el corticosteroide es betametasona, clobetasol, clobetasona, desoximetasona, diflucortolon, difluorasona, fluocinoid, flumetasona, fluocinolón, fluticasona, fluprednido, halcinodida, hidrocortisona, mometasona, triamcinolona y sus ésteres o una mezcla de los mismos.
3. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la vitamina D o análogo de vitamina D es calcipotriol, seocalcitol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol, falecalcitriol, 1 α ,24S-dihidroxi-vitamina D₂, 1(S), 3 (R)-dihidroxi-20(R)-[[3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil]-metoxi]-metil]-9,10-seco-pregna-5 (Z), 7(E), 10(19)-trieno, o una mezcla de los mismos.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la fase discontinua comprende un aceite.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el aceite comprende un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido, miristato de isopropilo o una mezcla de los mismos.
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende menos del 5 % en peso de agua en base al peso total de la composición.
7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición comprende al menos 5 % en peso de agua en base al peso total de la composición.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la composición comprende al menos 10% en peso de agua en base al peso total de la composición.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la composición comprende al menos 15% en peso de agua en base al peso total de la composición.
10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 7 a 9, en la que la composición comprende de 5 a 50% en peso de agua en base al peso total de la composición.
11. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la fase continua comprende un compuesto de fórmula R₁-OH, en la que R₁ es alquilo C₁-C₁₀ y/o un compuesto de fórmula HO-R₂-H, en la que R₂ es -(C₂H₄)_n o -(C₃H₆)_n,
y n es de 1 a 100.
12. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el pH de la composición es de 7,0 a 8,5.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el pH de la fase acuosa es de 7,25 a 7,75.
14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende un agente gelificante.
15. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende un potenciador de la permeación.
16. Una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
17. Una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para usar en el tratamiento de la psoriasis.
18. Uso de una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.
19. Un procedimiento de elaboración de la composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende las etapas siguientes:

- (i) proporcionar un disolvente hidrofílico que opcionalmente comprende al menos una vitamina D o análogo de la vitamina D y/o al menos un corticosteroide y/o un tensioactivo;
- (i) proporcionar un disolvente hidrofóbico que opcionalmente comprende al menos una vitamina D o análogo de la vitamina D y/o al menos un corticosteroide y/o un tensioactivo;
- 5 (iii) mezclar el disolvente hidrofílico con el disolvente hidrofóbico en condiciones adecuadas para formar la composición que comprende al menos una dispersión de poliafrón, al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticosteroide.
- 10 20. Un procedimiento de elaboración de la composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende las etapas siguientes:
- preparar una primera dispersión de poliafrón que comprende una vitamina D o análogo de vitamina D;
preparar una segunda dispersión de poliafrón que comprende un corticosteroide;
y mezclar dichas primera y segunda dispersiones de poliafrón para formar la composición.
- 15 21. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 20, que además comprende:
- preparar una tercera o más dispersión de poliafrón que comprende un agente activo;
y mezclar dicha tercera o más dispersión de poliafrón con dichas primera y segunda dispersiones de poliafrón.
- 20 22. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 21, en el que dichas primera y segunda dispersiones de poliafrón se mezclan con un disolvente hidrofílico adicional, en el que el pH del disolvente hidrofílico está en el intervalo de 7,25 a 7,75.
- 25 23. Una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que es estable, en la que la estabilidad se mide como una reducción no superior al 5 % de la cantidad de vitamina D o análogo de vitamina D y una reducción no superior al 5 % de la cantidad de corticosteroide con respecto a las cantidades originales tras 3 meses de almacenamiento en un contenedor de cristal sellado a 40 °C.

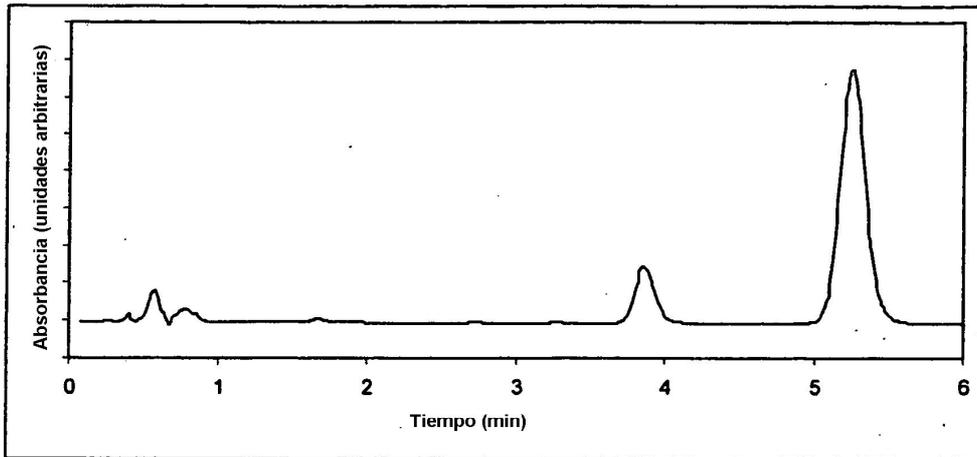


Figura 1

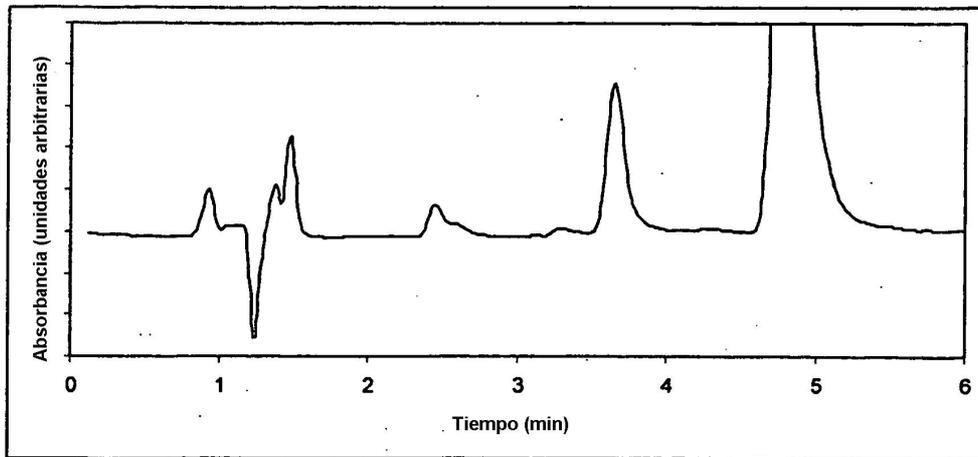


Figura 2

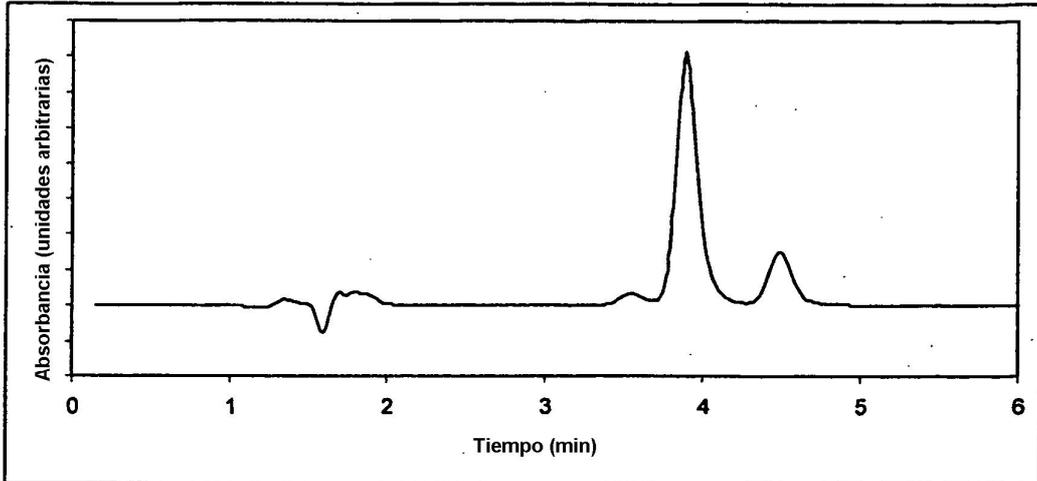


Figura 3