

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 907**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/57** (2006.01)  
**A61K 31/593** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05770876 .0**  
96 Fecha de presentación: **15.06.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1758586**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2007**

54 Título: **COMPOSICIÓN EN FORMA DE PULVERIZADOR QUE COMPRENDE UNA COMBINACIÓN DE UN CORTICOIDE Y UN DERIVADO DE VITAMINA D EN UNA FASE OLEOSA.**

30 Prioridad:  
**17.06.2004 FR 0406611**  
**28.09.2004 US 950650 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.12.2011**

73 Titular/es:  
**GALDERMA S.A.**  
**ZUGERSTRASSE 8**  
**6330 CHAM, CH**

72 Inventor/es:  
**WILLCOX, Nathalie;**  
**ORSONI, Sandrine y**  
**FREDON, Laurent**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 370 907 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 en forma de pulverizador que comprende una combinación de un corticoide y un derivado de vitamina D en una fase oleosa

5 La invención se refiere a una composición anhidra, en forma de pulverizador, que comprende, como ingrediente farmacéutico activo, la combinación de propionato de clobetasol y calcitriol, y una fase oleosa en un medio fisiológicamente aceptable, al proceso para prepararlo y a su uso en dermatología.

10 La combinación de principios activos no se usa convencionalmente en el tratamiento de enfermedades dermatológicas. Las principales dificultades encontradas por el experto en la materia cuando se combinan dos principios activos son los problemas de inestabilidad química y las interacciones a las que pueden dar lugar los principios activos cuando están presentes dentro de la misma formulación.

15 Por lo tanto, existen pocos tratamientos que combinen calcitriol y un corticoide (Lamba, S. et al.; British Journal of Dermatology, vol. 144, suplemento 58, 2001, páginas 27-32). La razón para esto es que la vitamina D y sus derivados son inestables en medios acuosos, y son sensibles a valores de pH ácido, mientras que los corticoides, y más particularmente propionato de clobetasol, por su parte, son sensibles a medios básicos. Por lo tanto, no era obvio para el experto en la materia combinar y estabilizar un ingrediente activo de tipo vitamina D y un corticoesteroide dentro de una sola composición.

20 El calcitriol es un análogo de vitamina D que se usa para regular el nivel de calcio en el cuerpo. Su uso en el tratamiento de enfermedades dermatológicas se describió, en particular, en la Patente US 4.610.978 para el tratamiento de psoriasis. Esta patente sugiere composiciones que combinan calcitriol, que pueden comprender adicionalmente una cantidad de un anti-inflamatorio, tal como un corticoesteroide, pero no se describe una realización específica que combine calcitriol y corticoesteroide, ni se ensaya su eficacia.

25 El solicitante describía en la solicitud FR 2 848 454 cómo combinar calcitriol con un corticoesteroide hace posible obtener un efecto sinérgico en el tratamiento de ciertas enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y dermatitis seborreica, aunque sin proponer composiciones farmacéuticas estables que combinen los dos ingredientes activos.

30 Adicionalmente, en el campo de la dermatología y de la formulación de composiciones farmacéuticas, se induce al experto en la materia a buscar composiciones que no solo deben ser estables física y químicamente, sino que también hagan posible liberar el ingrediente activo, y promuevan su penetración a través de las capas de la piel para potenciar su eficacia.

35 Las composiciones farmacéuticas, además, deben presentar buenas cualidades cosméticas y, preferentemente, deben ser no irritantes.

40 Actualmente existen numerosas composiciones tópicas que comprenden un agente activo y permiten que su penetración en la piel se promueva gracias a la presencia, en particular, de un alto contenido de promotor de la penetración de glicol. Estas composiciones se formulan en forma de emulsiones con un alto contenido de fase grasa, que normalmente se denominan "lipocremas", en forma de composiciones anhidras que se denominan "pomadas", en forma de composiciones fluidas con un alto contenido de disolventes volátiles, tales como etanol o isopropanol, que están destinados para aplicación al cuero cabelludo, y se denominan también "lociones capilares", o también en forma de emulsiones O/W viscosas, que se denominan también "cremas O/W".

45 La estabilización de una formulación que comprende dicho porcentaje de glicol hace necesario emplear en la emulsión emulsionantes y estabilizadores de tipo estearato de glicerilo o estearato PEG 100, o también estabilizadores o factores de consistencia de tipo cera blanca o alcohol cetosteárico, que conducen a la formación de una crema viscosa. Por lo tanto, la viscosidad hace al producto difícil de aplicar. Estas composiciones, sin embargo, por un lado presentan mala aceptabilidad cosmética debido a su viscosidad y, por otro lado, riesgos de intolerancia, ocasionados por la presencia de altas proporciones de glicol. Estas altas viscosidades, además, hacen a las formulaciones difíciles de aplicar a las diversas partes del cuerpo afectadas por la patología. En consecuencia, la mayoría de tratamientos existentes, en forma de cremas, geles o pomadas, necesitan la ayuda de una tercera persona para la aplicación en áreas a las que es difícil llegar. La tercera persona, por lo tanto, debe tocar tanto el producto que contiene el ingrediente activo como las placas psoriáticas, lo que conduce a una situación que es menos que ideal desde el punto de vista de conveniencia de uso y de seguridad de la tercera persona. El experto en la materia también es consciente de que la no conformidad con el tratamiento prescrito, por las razones expuestas anteriormente, es una de las causas principales de fallo; el artículo "Patients with psoriasis and their compliance with medication" (Richard & all, J Am Acad Dermatol Oct 99, pág. 581-583) indica que casi el 40% de los pacientes con una enfermedad crónica, tal como psoriasis, no siguen su tratamiento. Se ha demostrado que la conformidad del paciente con su tratamiento está relacionada directamente con las características del vehículo de la composición aplicada. El artículo "Patients with psoriasis prefer solution and foam vehicles: a quantitative assessment of vehicle preference" (Housman & all; CUTIS, dic 2002 vol 70, pág. 327 a 332) indica que los pacientes con psoriasis darán

preferencia a una solución o una espuma, en lugar de a un ungüento, crema o gel.

El experto en la materia, por lo tanto, desea mejorar estos parámetros mediante la presente invención.

5 La técnica anterior más cercana a la invención es la de la solicitud internacional WO 00/64450, que menciona el uso de una composición farmacéutica que contiene un análogo de vitamina D y un corticoesteroide. Todos los ejemplos de composición de la solicitud de patente combinan únicamente calcipotriol y dipropionato de beta-metasona. Las composiciones preferidas descritas en la solicitud, que permiten que dos ingredientes activos se estabilicen, son composiciones en forma de ungüento. Por lo tanto, estas composiciones presentan los inconvenientes mencionados anteriormente, en lo que respecta a comodidad y facilidad de aplicación. Una lectura de esta técnica anterior, en cualquier caso, no permite al experto en la materia deducir composiciones pulverizables que, por lo tanto, son fáciles de aplicar, como se describe en la presente solicitud, con los ingredientes activos, propionato de clobetasol y calcitriol, solubilizados y estables dentro de la composición.

15 Esto se debe a que, a partir de una lectura de la técnica anterior, cualquiera de los tratamientos existentes contiene un alto porcentaje de vaselina, para promover la oclusividad y la penetración del ingrediente activo, pero tienen la desventaja de ser muy grasos y pegajosos, o las composiciones contienen un alto porcentaje de promotor de la penetración de glicol, para promover la penetración del ingrediente activo, aunque son pegajosos y pueden dar lugar a problemas de intolerancia ("The critical role of the vehicle to therapeutic efficacy and patient compliance" Piacquadio & all, Journal of American Academy of dermatology, agosto de 1998).

25 El problema que la presente invención propone resolver es, por lo tanto, diseñar una composición física y químicamente estable, que permita que los dos ingredientes activos, calcitriol y propionato de clobetasol, actúen de forma sinérgica para el tratamiento de psoriasis, estén combinados dentro de una sola composición, siendo necesario también que la composición de acuerdo con la invención sea fácil de usar y tenga propiedades cosméticas aceptables para aplicación a todas las áreas del cuerpo que pueden verse afectadas por la patología.

30 El término "estabilidad física", de acuerdo con la invención, se refiere a una composición que no muestra cambios en su aspecto macroscópico (separación de fases, cambio en el color aparente, etc.) o en su aspecto microscópico (recristalización de los ingredientes activos) después del almacenamiento a temperaturas de 4 °C y 40 °C durante 2, 4, 8 y 12 semanas.

35 El término "estabilidad química", de acuerdo con la invención, se refiere a una composición en la que el contenido de principio activo permanece estable después de tres meses a temperatura ambiente y a 40 °C. Un contenido estable de principio activo significa, de acuerdo con la invención, que el contenido presenta muy poco cambio respecto al contenido inicial, en otras palabras, que la variación en el contenido de principio activo a tiempo T no debe ser menor del 90%, más particularmente del 95% del contenido inicial a T0.

40 El solicitante ha descubierto, sorprendentemente, que la composición que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable

- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de propionato de clobetasol en forma solubilizada;
- b) una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitriol en forma solubilizada;
- 45 c) una fase oleosa compuesta por uno o más aceites seleccionados entre el grupo que consiste en triglicéridos caprílico/cáprico, isononanoato de cetearilo, ciclometiconas, dimeticonas y aceite de almendra dulce, estando dicha composición en forma de pulverizador anhidro, daba una composición que resuelve dichos problemas.

50 La composición de la presente invención es estable química y físicamente, mientras que permite una penetración eficaz de los principios activos. Presenta también muy buena aceptabilidad y tolerancia en parte de los pacientes, debido a su fórmula de tipo pulverizador, como se describe en los ejemplos de la presente invención. Por lo tanto, resulta que la composición de acuerdo con la invención es particularmente adecuada para el tratamiento de enfermedades dermatológicas y, más particularmente, es muy adecuada para el tratamiento de psoriasis.

55 La invención, por consiguiente, proporciona una composición que es líquida a temperatura ambiente y pulverizable, que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable

- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de propionato de clobetasol en forma solubilizada;
- b) una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitriol en forma solubilizada;
- 60 c) una fase oleosa compuesta por uno o más aceites seleccionados entre el grupo que consiste en triglicéridos caprílico/cáprico, isononanoato de cetearilo, ciclometiconas, dimeticonas y aceite de almendra dulce.

Por forma solubilizada se entiende una dispersión en el estado molecular en un líquido, sin cristalización del ingrediente activo, no visible a simple vista ni al microscopio óptico, en polarización cruzada.

65 Una composición pulverizable es cualquier composición que sea líquida y fluida, y que fluya rápidamente bajo su propio peso a temperatura ambiente. Por temperatura ambiente se entiende una temperatura de aproximadamente

25 °C.

El pulverizador puede obtenerse por medios de formulación convencionales, que son conocidos por el experto, como se explica posteriormente en este documento.

La composición es preferentemente anhidra. Una composición anhidra, en el sentido de la presente invención, es una composición que está sustancialmente libre de agua, es decir, que tiene un contenido de agua de menos de o igual al 1% en peso, relativo al peso total de la composición, en particular menor de o igual al 0,5% y preferentemente igual a cero.

La composición de acuerdo con la invención contiene entre el 0,00001 y el 0,1% en peso, relativo al peso total de la composición, de calcitriol, preferentemente, entre el 0,0001 y el 0,001% en peso y, más preferentemente, entre el 0,0002 y el 0,0005% en peso. La composición de acuerdo con la invención contiene, más particularmente, el 0,0003% de calcitriol en peso, relativo al peso total de la composición.

La composición de acuerdo con la invención contiene entre el 0,0001 y el 0,1% en peso, relativo al peso total de la composición, de propionato de clobetasol, preferentemente entre el 0,001 y el 0,05% en peso. Las composiciones preferidas de acuerdo con la invención contienen, más particularmente, el 0,01%, 0,025% o 0,05% de propionato de clobetasol en peso, relativo al peso total de la composición.

Una fase oleosa de acuerdo con la invención es una fase oleosa adecuada para una composición farmacéutica.

La fase oleosa de acuerdo con la presente invención funciona, entre otros, como un solubilizador para los ingredientes activos (y también se denomina disolvente para los ingredientes activos). Los aceites son los únicos disolventes para los ingredientes activos que pueden usarse de acuerdo con la presente invención. Por consiguiente, en particular, los disolventes alcohólicos y glicólicos se excluyen de la presente invención.

La forma oleosa es ideal para la patología de psoriasis, y es similar a un aceite para masaje cosmético. Esta forma oleosa líquida hace posible proporcionar al paciente con la comodidad de la emoliencia, sin los inconvenientes de aplicar una pomada espesa, muy pegajosa y grasa.

La selección y la proporción de la mezcla de aceites se determinan como una función de sus poderes de dispersión y sus cualidades químicas. La selección de los aceites que pueden usarse de acuerdo con la invención se hace de manera que la mezcla de los mismos sea transparente y estable con el tiempo.

Los compuestos que constituyen la fase oleosa de la composición de acuerdo con la invención son triglicéridos caprílico/cáprico, comercializados con el nombre Migliol 812, isononanoato de cetearilo, comercializado con el nombre Cetiol SN, ciclometicona 5, comercializada con el nombre Mirasil CM5, dimeticona 200, con una viscosidad de 20 cst, y aceite de almendra dulce, que se usan solos o en una mezcla.

Las razones para seleccionar estos compuestos preferidos son las siguientes:

- Selección de triglicéridos caprílico/cáprico

Los triglicéridos son uno de los componentes de la piel, y forman parte de los lípidos naturales de la piel, junto con las ceramidas, colesterol y los fosfolípidos. Están integrados en las capas profundas de la epidermis y compensan la pérdida de humedad de la piel. La barrera protectora de la piel se regenera de forma específica y duradera. Los "triglicéridos de cadena media", de los cuales el Migliol 812 es un ejemplo, están compuestos de ácidos grasos caprílico (C8) y cáprico (C10), que se derivan de aceite de coco o aceite de almendra de palma. Las principales propiedades de los mismos son:

- emoliente de baja viscosidad, aumentando la dispersión sobre la piel;
- disolvente para ingrediente activo lipófilo, que penetra rápidamente en la piel y promueve la penetración del ingrediente activo;
- ausencia de sensación grasa tras la aplicación, sin dejar residuos grasos.

- Selección del isononanoato de cetearilo

El isononanoato de cetearilo es un éster que tiene la característica particular de presentar una sensación seca y suave a la piel.

- Selección de ciclometicona 5

La ciclometicona 5 es un aceite de silicona volátil que permite una aplicación fácil a la piel y deja una sensación relativamente seca después de la aplicación.

- Selección de dimeticona 200 con una viscosidad de 20 cst

La dimeticona 200 es un aceite de silicona que permite una aplicación fácil a la piel y deja una sensación táctil no grasa después de la aplicación.

5

- Selección del aceite de almendra dulce

El aceite de almendra dulce es un aceite vegetal que se usa por sus propiedades de ablandamiento.

10 La mezcla y selección juiciosa de los aceites hace posible obtener un producto que sea totalmente oleoso, pero que sea mucho menos graso y pegajoso que los ungüentos o pomadas.

Esto permite al paciente aplicar el producto en forma pulverizada y permite, si se desea, masajear la zona a tratar, en contraste con un producto pulverizado altamente volátil.

15

Ventajosamente, la composición de acuerdo con la invención contiene entre el 50 y el 99% en peso, respecto al peso total, de fase oleosa, preferentemente entre el 70 y el 99% en peso y, más preferentemente, entre el 95 y el 99% en peso.

20 La invención proporciona, por consiguiente, una composición pulverizable que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable

a) entre el 0,0001 y el 0,1% de propionato de clobetasol;

b) entre el 0,00001 y el 0,1% de calcitriol;

25 c) entre el 50 y el 99% de una fase oleosa compuesta por uno o más aceites seleccionados entre triglicéridos caprílico/cáprico, isononanoato de cetearilo, ciclometiconas, dimeticonas, y aceite de almendra dulce.

Más particularmente, la composición pulverizable preferida de acuerdo con la presente invención comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable

30

a) entre el 0,001 y el 0,05% de propionato de clobetasol;

b) entre el 0,0002 y el 0,0005% de calcitriol;

c) entre el 95 y el 99% de una fase oleosa compuesta por uno o más aceites seleccionados entre triglicéridos caprílico/cáprico, isononanoato de cetearilo y ciclometiconas, dimeticonas, y aceite de almendra dulce.

35

De acuerdo con una realización preferida, la composición de acuerdo con la invención comprende análogamente compuestos antioxidantes, tales como DL- $\alpha$ -tocoferol, hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado, superóxido dismutasa, ubiquinol o ciertos agentes quelantes metálicos. Los antioxidantes usados preferentemente en la composición de acuerdo con la invención son DL- $\alpha$ -tocoferol, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

40

La composición de acuerdo con la invención puede comprender, análogamente, tensioactivos. Los tensioactivos que pueden usarse de acuerdo con la invención son de tipo tensioactivo aniónico, tales como carboxilatos, y particularmente jabones, alquilaril-sulfonatos, alquil étersulfatos, alquil sulfatos y alcohol sulfatos. Más particularmente, los aniones de estos tensioactivos están acoplados a un catión, tal como los cationes metálicos de sodio o de potasio. Los tensioactivos preferidos de acuerdo con la invención son también tensioactivos de tipo polisorbato y poloxámero.

45

Preferentemente, los tensioactivos usados de acuerdo con la presente invención son lauril sulfato sódico, polisorbato 80 (Tween 80 de Uniqema) y poloxámero 124 (Synperonic PEL44 de Uniqema).

50

La composición de acuerdo con la invención puede comprender, análogamente, promotores de la penetración.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención podrían comprender, adicionalmente, aditivos inertes o combinaciones de estos aditivos, tales como:

55

- agentes humectantes;
- potenciadores del sabor;
- conservantes;
- estabilizadores;

60

- reguladores de la humedad;
- reguladores del pH;
- modificadores de la presión osmótica;
- emulsionantes;

65

- filtros UV-A y UV-B;
- promotores de la penetración; y
- polímeros sintéticos.

Como se apreciará, el experto en la materia tendrá cuidado para que cualquier compuesto o compuestos para adición a estas composiciones se seleccione de manera que no altere, o altere sustancialmente, las propiedades ventajosas relacionadas intrínsecamente con la presente invención, como resultado de la adición pretendida.

5 La composición de acuerdo con la invención está destinada, más particularmente, al tratamiento de la piel y la mucosa, y es pulverizable y adecuada para envasarla en forma de pulverizador.

El pulverizador presenta numerosas ventajas sobre las formas convencionales, tales como la facilidad con la que la fórmula puede suministrarse a las áreas del cuerpo que son muy difíciles de tratar, la posibilidad de un control fácil de la dosis suministrada, o la ausencia de contaminación durante el uso.

10 La composición de acuerdo con la invención, por lo tanto, se administra en forma de una composición pulverizable. Esta composición puede obtenerse por medios de formulación convencionales, que son conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, la composición puede pulverizarse mediante un pulverizador mecánico, que bombea la composición dentro de un recipiente, matraz o equivalente. Análogamente, la composición puede impulsarse  
15 mediante un gas, como sabe bien el experto en la materia. Los propulsores convencionales, tales como aire o hidrocarburos, se proporcionan eficazmente de manera que no interfieren con la composición. La composición pasa a través de una boquilla, que puede dirigirse directamente al lugar donde se desea la aplicación. La boquilla puede seleccionarse de manera que aplique la composición en forma de una vaporización o de un chorro de gotas, de acuerdo con las técnicas conocidas por el experto en la materia. Dependiendo del ingrediente farmacéutico activo  
20 seleccionado, el mecanismo de pulverización debe ser capaz de suministrar siempre la misma cantidad de ingrediente activo. Los mecanismos que permiten controlar la cantidad de composición a suministrar también son conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, la cantidad de propulsor puede calcularse para que impulse la cantidad exacta de producto deseado. Para la composición de acuerdo con la invención, es posible usar un matraz vaporizador de dosificación, cuyas características de superficie de aplicación y características de dosis están  
25 controladas y son reproducibles. Por ejemplo, el vaporizador puede estar compuesto por un matraz equipado con una válvula dosificadora.

La composición de la presente invención es química y físicamente estable, permitiendo una penetración eficaz de los principios activos. También presenta muy buena aceptabilidad y tolerancia en parte de los pacientes, debido a su  
30 fórmula de tipo pulverizador, como se describe en los ejemplos de la presente invención. Por lo tanto, se ha descubierto que la composición de acuerdo con la invención es particularmente adecuada para el tratamiento de enfermedades dermatológicas.

La presente invención, por lo tanto, también proporciona el uso de una composición de acuerdo con la invención para producir un producto medicinal destinado al tratamiento de: - enfermedades dermatológicas con un  
35 componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin un trastorno de proliferación celular, especialmente psoriasis cutánea, psoriasis de la mucosa o psoriasis ungueal, reumatismo psoriático, atopia cutánea y tal como eczema.

En una realización preferida de la composición, ésta contendrá un 0,01%, 0,025% o 0,05% de 17-propionato de clobetasol y un 0,0003% de calcitriol y se usará para producir un producto medicinal destinado al tratamiento de  
40 psoriasis.

Los ejemplos que siguen muestran, sin limitación, ejemplos de formulación de la composición de acuerdo con la invención, y también resultados para la estabilidad química y física.

45 **Ejemplo 1 - Estabilidad de calcitriol en diversos excipientes**

El ejemplo a continuación describe los datos de estabilidad para calcitriol en los diversos excipientes preferidos para la composición de acuerdo con la invención, incluyendo triglicéridos caprílico/cáprico e isononanoato de cetearilo.

50 a) Estabilidad de calcitriol en Migliol 812 (triglicéridos caprílico/cáprico)

Una solución de calcitriol 30 ppm en cs 100% de Migliol 812 en presencia de 0,4% de BHT. Técnica de ensayo por HPLC frente a sustancia de referencia. En el momento inicial (T0) se considera que la composición contiene un  
55 100% de calcitriol. La concentración de calcitriol se mide en % relativo a T0:

Condiciones de estabilidad	T 2 semanas	T 4 semanas
+4 °C	98,3%	105,2%
TA	95,1%	98,0%
+40 °C	91%	93,8%

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

60 Una solución de calcitriol 30 ppm en cs 100% de Cetiol SN (isononanoato de cetearilo) en presencia de 0,4% de BHT. Técnica de ensayo por HPLC frente a sustancia de referencia.

En el momento inicial (T0) se considera que la composición contiene un 100% de calcitriol.

Concentración de calcitriol medida en % relativo a T0:

Condiciones de estabilidad	T 2 semanas	T 4 semanas
+4 °C	98,6%	98,1%
TA	98,7%	98,4%
+40 °C	99,0%	98,9%

5

**Ejemplo 2 - Proceso para preparar composiciones de acuerdo con la invención**

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se preparan a temperatura ambiente, bajo una campana extractora de humos y con una luz no actínica.

10

Se introduce el antioxidante, el Calcitriol y el disolvente en el matraz.

Se realiza la agitación hasta que el calcitriol se ha disuelto completamente.

15

Después, se añade el PROPIONATO DE CLOBETASOL.

Se continúa agitando hasta que se disuelve el propionato de clobetasol.

20

Cuando los dos ingredientes activos se han disuelto completamente, se introducen los ingredientes restantes de la fórmula, en sucesión.

Se deja en agitación hasta que la mezcla es perfectamente homogénea.

25

**Ejemplo 3**

INGREDIENTES	%
CICLOMETICONA 5	cs 100
TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA	40
CALCITRIOL	0,0003
17-PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,025
ACETATO DE DL-ALFA-TOCOFEROL	1

El procedimiento es el descrito en el Ejemplo 2. Se obtiene una solución líquida incolora.

30

**Ejemplo 4**

INGREDIENTES	%
CICLOMETICONA 5	cs 100
TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA	40
CALCITRIOL	0,0003
17-PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,025
1,2-PROPANODIOL	10
ACEITE DE ALMENDRA	5
HIDROXITOLUENO BUTILADO	0,04

El procedimiento es el descrito en el Ejemplo 2. Se obtiene una solución líquida muy ligeramente amarilla.

35

**Ejemplo 5**

INGREDIENTES	%
ISONONANOATO DE CETEARILO	cs 100
TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA	40
CALCITRIOL	0,0003
17-PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,025
DIMETICONA 200, 20 CST	10
ACEITE DE ALMENDRA	5
HIDROXITOLUENO BUTILADO	0,04

El procedimiento es el descrito en el Ejemplo 2. Se obtiene una solución líquida muy ligeramente amarilla.

**Ejemplo 6**

INGREDIENTES	%
TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA	cs 100
CICLOMETICONA 5	45
CALCITRIOL	0,0003
17-PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,025
DIMETICONA 200, 20 CST	10
ACEITE DE ALMENDRA	5
HIDROXITOLUENO BUTILADO	0,04

El procedimiento es el descrito en el Ejemplo 2. Se obtiene una solución líquida muy ligeramente amarilla.

5

**Ejemplo 7: Estabilidad física de la composición de acuerdo con el Ejemplo 6**

La estabilidad física de las formulaciones se mide por observación macroscópica y microscópica de la formulación a temperatura ambiente, a 4 °C y a 40 °C, después de 2, 4, 8 y 12 semanas.

10

A temperatura ambiente, la observación macroscópica permite garantizar la integridad física de los productos, y la observación microscópica hace posible verificar que no hay recristalización del ingrediente activo solubilizado.

A 4 °C, la observación microscópica verifica la no recristalización de los ingredientes activos solubilizados.

15

A 40 °C, la observación macroscópica verifica la integridad del producto final.

Especificaciones a T0

20

*Aspecto macroscópico:* Incoloro o pulverización líquida muy ligeramente amarilla.

*Aspecto microscópico:* Ausencia de cristales de calcitriol y de 17-propionato de clobetasol.

Tiempo → Condiciones de estabilidad↓	T 1M	T 2M	T 3M
TA	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones
+4 °C	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones
+40 °C	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones

**Ejemplo 8: Estabilidad química de los ingredientes activos dentro de la composición de acuerdo con el Ejemplo 6**

- Estabilidad del CALCITRIOL

30

El ingrediente activo se ensaya por calibrado interno en HPLC.

Tiempo → Condiciones de estabilidad↓	T 0	T 15d	T 1M	T 2M	T 3M
TA	104,4%	100,9%	101,9%	103,2%	105,1%
+40 °C		110,2%	101%	105,4%	104,9%

- Estabilidad del 17-propionato de clobetasol

35

Ensayo del ingrediente activo por calibrado interno en HPLC.

Tiempo → Condiciones de estabilidad↓	T 0	T 15d	T 1M	T 2M	T 3M
TA	103,8%	102,0%	105,1%	104,4%	102,7%
+40 °C		102,3%	105,3%	104,5%	102,6%



**Ejemplo 9**

INGREDIENTES	%
TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA	cs 100
ISONONANOATO DE CETEARILO	45
CALCITRIOL	0,0003
17-PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,025
ACEITE DE ALMENDRA	5
HIDROXITOLUENO BUTILADO	0,04

El procedimiento es el descrito en el Ejemplo 2. Se obtiene una solución líquida muy ligeramente amarilla.

5

**Ejemplo 10: Estabilidad física de la composición de acuerdo con el Ejemplo 9**

La estabilidad física de las formulaciones se mide por observación macroscópica y microscópica de la formulación a temperatura ambiente, a 4 °C y a 40 °C, después de 2, 4, 8 y 12 semanas.

10 A temperatura ambiente, la observación macroscópica permite garantizar la integridad física de los productos y la observación microscópica hace posible verificar que no hay recristalización del ingrediente activo solubilizado. A 4 °C, la observación microscópica verifica la no recristalización de los ingredientes activos solubilizados. A 40 °C, la observación macroscópica verifica la integridad del producto final.

15 **Especificaciones a T0**

*Aspecto macroscópico:* Incoloro o pulverización líquida muy ligeramente amarilla.

*Aspecto microscópico:* Ausencia de cristales de calcitriol y de 17-propionato de clobetasol.

20

Tiempo → Condiciones de estabilidad↓	T 1M	T 2M	T 3M
TA	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones
+4 °C	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones
+40 °C	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones

**Ejemplo 11: Estabilidad química de los ingredientes activos dentro de la composición de acuerdo con el Ejemplo 9**

25 - Estabilidad del CALCITRIOL

El ingrediente activo se ensaya por calibrado interno en HPLC.

Tiempo → Condiciones de estabilidad↓	T 0	T 15d	T 1M	T 2M	T 3M
TA	100,2%	101,3%	103,2%	104,4%	106,1%
+40 °C		103,1%	100,7%	101,9%	106%

30 - Estabilidad del 17-propionato de clobetasol

Ensayo del ingrediente activo por calibrado interno en HPLC.

Tiempo → Condiciones de estabilidad↓	T 0	T 15d	T 1M	T 2M	T 3M
TA	100,6%	98,4%	102,4%	102,8%	100,6%
+40 °C		99,6%	102,2%	102,9%	99,3%

35

**Ejemplo 12**

INGREDIENTES	%
CICLOMETICONA 5	cs 100
TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA	45
CALCITRIOL	0,0003
17-PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,025
DIMETICONA 200, 20 CST	10
HIDROXITOLUENO BUTILADO	0,04

El procedimiento es el descrito en el Ejemplo 2.

5

Se obtiene una solución líquida incolora.

Especificaciones a T0

10

*Aspecto macroscópico:* Incoloro o pulverización líquida muy ligeramente amarilla.

*Aspecto microscópico:* Ausencia de cristales de calcitriol y de 17-propionato de clobetasol.

**Ejemplo 13**

15

INGREDIENTES	%
TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA	cs 100
CICLOMETICONA 5	35
CALCITRIOL	0,0003
17-PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,025
DIMETICONA 200, 20 CST	10
ACEITE DE ALMENDRA	5
HIDROXITOLUENO BUTILADO	0,04

El procedimiento es el descrito en el Ejemplo 2.

Se obtiene una solución líquida muy ligeramente amarilla.

20

**Ejemplo 14: Estabilidad física de la composición de acuerdo con el Ejemplo 13**

La estabilidad física de las formulaciones se mide por observación macroscópica y microscópica de la formulación a temperatura ambiente, a 4 °C y a 40 °C después de 2, 4, 8 y 12 semanas.

25

A temperatura ambiente, la observación macroscópica permite garantizar la integridad física de los productos y la observación microscópica hace posible verificar que no hay recristalización del ingrediente activo solubilizado.

A 4 °C, la observación microscópica verifica la no recristalización de los ingredientes activos solubilizados.

A 40 °C, la observación macroscópica verifica la integridad del producto final.

30

Especificaciones a T0

*Aspecto macroscópico:* Incoloro o pulverización líquida muy ligeramente amarilla.

*Aspecto microscópico:* Ausencia de cristales de calcitriol y de 17-propionato de clobetasol.

35

Tiempo → Condiciones de estabilidad ↓	T 1M	T 2M	T 3M
TA	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones
+4 °C	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones
+40 °C	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones	Se adapta a las especificaciones

**Ejemplo 15: Estabilidad química de los ingredientes activos dentro de la composición de acuerdo con el Ejemplo 12**

*Estabilidad del CALCITRIOL*

5

Tiempo → Condiciones de estabilidad↓	T 0	T 15d	T 1M	T 2M	T 3M
TA	114,3%	114,1%	113,6%	115,8%	119,3%
+40 °C		113,4%	114,8%	117,2%	119%

*Estabilidad del 17-PROPIONATO DE CLOBETASOL*

Tiempo → Condiciones de estabilidad↓	T 0	T 15d	T 1M	T 2M	T 3M
TA	98,8%	100,5%	103,2%	102,6%	100,3%
+40 °C		100,8%	103%	102,1%	99,2%

**Ejemplo 16: Estudio de la liberación/penetración *in vitro* en piel humana del ingrediente activo 17-propionato de clobetasol contenido en 3 formulaciones diferentes, incluyendo una de acuerdo con la invención**

El objetivo es cuantificar la penetración de la piel del ingrediente activo formulado en diferentes formulaciones *in vitro* en piel humana, después de 16 horas de aplicación.

15

Formulaciones ensayadas:

- Crema emoliente Temovate® que contenía un 0,05% (p/p) de 17-propionato de clobetasol
- Crema Temovate® que contenía un 0,05% (p/p) de 17-propionato de clobetasol
- Composición de acuerdo con la invención de fórmula A, a continuación:

20

INGREDIENTES	%
TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA	cs 100
ISONONANOATO DE CETEARILO	45
CALCITRIOL	0,0003
17-PROPIONATO DE CLOBETASOL	0,05
ACEITE DE ALMENDRA	5
HIDROXITOLUENO BUTILADO	0,04

La crema emoliente Temovate® la vende la compañía GlaxoSmithKline.

**Condiciones experimentales:** la absorción percutánea se evalúa mediante celdas de difusión que consisten en dos compartimentos que están separados por piel humana. Las formulaciones se aplicaron sin oclusión durante un tiempo de aplicación de 16 horas. Las formulaciones se aplicaron a una tasa de 10 mg de formulación por cm<sup>2</sup> (es decir, 10 microgramos de 17-propionato de clobetasol). A lo largo del estudio la dermis se pone en contacto con un líquido receptor que no se renueva como una función del tiempo (modo estático). Los experimentos se realizaron con 3 muestras de piel de 3 donantes diferentes. Al final del periodo de aplicación, el exceso superficial se retira y la distribución del 17-propionato de clobetasol se cuantifica en los diversos compartimentos de la piel y en el líquido receptor. Las concentraciones de 17-propionato de clobetasol se cuantificaron usando un método HPLC/EM/EM conocido convencionalmente por el experto. (LQ: 1 ng·ml<sup>-1</sup>).

30

Los resultados se expresan en % de la dosis aplicada (media +/- desviación típica), y se exponen en la tabla a continuación.

35

Formulación		Cantidad total que ha penetrado
Emoliente Crema Temovate	Media	<b>5,00</b>
	ETM	<b>1,34</b>
Crema Temovate	Media	<b>8,43</b>
	ETM	<b>0,79</b>
Composición A	Media	<b>9,87</b>
	ETM	<b>4,05</b>

Los resultados muestran que la cantidad de clobetasol que ha penetrado con la composición de acuerdo con la invención es equivalente a la de la crema emoliente Temovate.

40

**REIVINDICACIONES**

1. Composición que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable
- 5 a) una cantidad terapéuticamente eficaz de propionato de clobetasol en forma solubilizada;  
b) una cantidad terapéuticamente eficaz de calcitriol en forma solubilizada;  
c) una fase oleosa compuesta por uno o más aceites seleccionados entre el grupo que consiste en triglicéridos caprílico/cáprico, isononanoato de cetearilo, ciclometiconas, dimeticonas y aceite de almendra dulce;  
10 **caracterizado por que** la composición es líquida a temperatura ambiente y pulverizable.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el corticoide y el derivado de vitamina D están solubilizados en dicha fase oleosa.
3. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable
- 15 a) entre el 0,0001 y el 0,1% de propionato de clobetasol;  
b) entre el 0,00001 y el 0,1% de calcitriol;  
c) entre el 50 y el 99% de una fase oleosa compuesta por uno o más aceites seleccionados entre triglicéridos caprílico/cáprico, isononanoato de cetearilo, ciclometiconas, dimeticonas y aceite de almendra dulce.
- 20 4. Composición de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable
- a) entre el 0,001 y el 0,05% de propionato de clobetasol;  
25 b) entre el 0,0002 y el 0,0005% de calcitriol;  
c) entre el 95 y el 99% de una fase oleosa compuesta por uno o más aceites seleccionados entre triglicéridos caprílico/cáprico, isononanoato de cetearilo, ciclometiconas, dimeticonas y aceite de almendra dulce.
5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** comprende adicionalmente un antioxidante.
- 30 6. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada por que** el antioxidante se selecciona entre DL- $\alpha$ -tocoferol, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.
- 35 7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por que** comprende adicionalmente un tensioactivo.
8. Composición de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada por que** el tensioactivo se selecciona entre lauril sulfato sódico, poloxámeros y polisorbatos.
- 40 9. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada por que** comprende adicionalmente un promotor de la penetración.
- 45 10. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para producir un producto medicinal destinado al tratamiento de:
- enfermedades dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin un trastorno de proliferación celular, especialmente psoriasis cutánea, psoriasis de la mucosa o psoriasis ungueal, reumatismo psoriático y atopía cutánea, tal como eczema.
- 50 11. Uso de una composición, de acuerdo con la reivindicación 10, para tratar psoriasis.