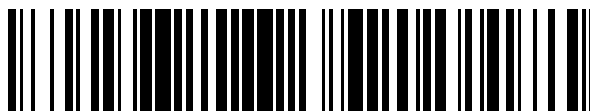


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 782**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06779420 .6**

96 Fecha de presentación: **14.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1931310**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **Composición monofásica formadora de una película para la administración tópica**

30 Prioridad:
14.09.2005 GB 0518769

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2012

73 Titular/es:
**MEDPHARM LIMITED (100.0%)
BUSINESS CENTRE, SHEEP STREET
CHARLBURY, OXFORDSHIRE OX7 3RR, GB**

72 Inventor/es:
**BROWN, MARC, BARRY y
JONES, STUART, ALLEN**

74 Agente/Representante:
BALLESTER CAÑIZARES, Rosalía

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).

ES 2 391 782 T3

DESCRIPCIÓN**Composición monofásica formadora de una película para la administración tópica**

[0001] La presente invención hace referencia a formulaciones para la administración de fármacos por vía tópica y métodos para su uso y fabricación.

[0002] La administración de compuestos terapéuticos bien localmente sobre la piel, o bien en la circulación sistémica después de su paso a través de la piel, ofrece numerosas ventajas potenciales con respecto a la administración oral o parenteral de fármacos. Estas incluyen evitar el metabolismo hepático de primer paso, el aumento del cumplimiento del paciente y la facilidad de acceso a la membrana absorbente, es decir, la piel. Además, en caso de administración local (p.ej., administración en las capas superficiales de la piel) mediante la administración de forma directa del fármaco al lugar patológico, puede minimizarse cualquier efecto adverso asociado a la toxicidad sistémica. Sin embargo, la administración efectiva de fármacos en la piel y a través de la misma no es trivial.

[0003] Las moléculas pueden pasar a y/o a través de la piel mediante difusión pasiva. La difusión pasiva puede describirse de forma termodinámica por la primera ley de Fick:

$$J = \frac{KD(c_{app} - c_{rec})}{h} \quad [1]$$

donde (J) describe el flujo en estado estacionario por unidad de superficie, (K) es la partición del fármaco entre la piel y la formulación y (D) es el coeficiente de difusión a lo largo de la longitud del recorrido de difusión (h). Puesto que normalmente la concentración del permeado en la dosis aplicada (C_{app}) es mucho más alta que la concentración en la fase del receptor (C_{rec}) esta ecuación puede simplificarse a:

$$J = k_p c_{app} \quad [2]$$

donde K_p es el coeficiente de permeabilidad e igual a KD/h (Hadgraft, 2004). Según la ley de Fick los factores más importantes que influyen en el flujo por la piel son el gradiente de concentración del fármaco en la piel, el coeficiente de partición del permeado y el coeficiente de difusión (Thomas y Finnin, 2004; Hadgraft, 2004). Además, el flujo (J) de una molécula a través de una membrana debería aumentar de forma lineal con la concentración hasta que C_{app} alcanza el límite de solubilidad, es

decir, en el punto de saturación (es decir, una actividad termodinámica (TA) de 1). Asumiendo que no existe interacción entre el fármaco y el vehículo de administración, entonces esto significa que, independientemente de 1) la naturaleza del vehículo en la formulación saturada del fármaco, y 2) la cantidad de una formulación saturada del fármaco aplicada a la membrana a una $TA=1$, el flujo/liberación del fármaco permanecerá constante. Por ello, cuando una formulación de fármaco saturada se aplica a la piel, el fármaco se encontrará en la actividad termodinámica más alta, según la ley de Fick. En algunos casos, TA puede exceder de 1 cuando se forman sistemas supersaturados. Sin embargo, dichas formulaciones son inherentemente inestables y como tales no son adecuadas para el uso in vivo.

[0004] La piel humana comprende tres capas de tejido: 1) la epidermis estratificada, avascular y celular; 2) la dermis subyacente de tejido conectivo; y 3) la grasa subcutánea bajo la dermis. La función fisiológica del estrato córneo, la capa exterior y no-viable de la piel, es actuar como una barrera protectora para el cuerpo. Los lípidos intercelulares del estrato córneo comprenden ceramidas, colesterol, ésteres de colesterol, y ácidos grasos libres, cuya organización y composición química única crea un alto grado de impermeabilidad al agua. Son estas laminillas lipídicas las que contribuyen enormemente a la barrera de permeabilidad epidérmica, tanto al agua como a otros permeados (Ting et al., 2004).

[0005] Para que las cantidades terapéuticas del fármaco penetren en la piel, se deben superar las propiedades de barrera del estrato córneo. El estrato córneo presenta una permeabilidad selectiva y permite pasar solo compuestos relativamente lipofílicos con un peso molecular por debajo de 400 daltones. Sin embargo, cuando un fármaco es muy lipofílico, puede cruzar el estrato córneo, pero la difusión se ralentiza rápidamente a medida que entra a las regiones inferiores más acuosas de la epidermis en las que es muy poco soluble. Por ello, a medida que la difusión de un permeado muy hidrofóbico avanza a las capas más profundas de la piel, la difusión se ralentiza, y el gradiente de concentración (del estrato córneo al tejido viable) cae. El paso determinante del índice para especies que se difunden de este modo se convierte entonces en la eliminación de la barrera y no penetración de la barrera.

[0006] Además de su incapacidad para penetrar en las capas profundas de la epidermis, las moléculas escasamente solubles en agua también son notablemente difíciles de formular puesto que a menudo presentan una baja solubilidad en numerosos vehículos tópicos. Se debe cargar una concentración suficiente de un agente terapéutico aplicado por vía tópica en un vehículo para garantizar un gradiente de concentración adecuado entre la formulación y la piel, para lograr la liberación

adecuada del fármaco en la piel. Las formulaciones para uso tópico, como los ungüentos, que pueden solubilizar altas concentraciones de activos hidrofóbicos, son "pesadas" y "grasosas", convirtiéndolas así en cosméticamente inaceptables. Sin embargo, la baja solubilidad de los compuestos hidrofóbicos en vehículos tópicos cosméticamente más aceptables como las cremas y geles a menudo descarta su uso.

[0007] Los métodos para superar las propiedades de barrera del estrato córneo pueden dividirse en químicas, como el uso de la oclusión, potenciadores de la penetración y sistemas supersaturados, y físicas, como los métodos de iontoforésis, electroporación en la piel, ultrasonidos e inyección de polvo. Para las moléculas orgánicas pequeñas, los métodos de potenciación químicos presentan diversas ventajas, en términos de bajo coste, ausencia de irritación, y simplicidad, en comparación con los métodos físicos.

[0008] Independientemente de su modo de acción, los potenciadores de la penetración normalmente alteran las propiedades de barrera de la piel. Tanto si la alteración estructural es reversible como si no lo es, las concentraciones de potenciadores de la penetración necesarios para provocar una respuesta eficaz causan a menudo irritación en la piel, efectos secundarios no deseados, y/o inestabilidad del fármaco. Por tanto, a pesar de que muchos potenciadores de la penetración sean indudablemente efectivos, a menudo su formulación puede ser difícil y su uso poco práctico.

[0009] El estrato córneo tiene un grosor de aproximadamente solo 10 µm cuando está seco, pero éste aumenta de forma significativa en presencia de agua. La hidratación del estrato córneo suaviza la piel aflojando el empaque de lípidos lo que hace que pueda atravesarse más fácilmente por un penetrante similar al lípido. La oclusión es una forma popular y simple de hidratar la piel y se logra comúnmente aplicando un parche o un vehículo muy hidrofóbico para evitar la pérdida de agua transepidérmica. Sin embargo, como se ha analizado previamente, los vehículos hidrofóbicos son inaceptables desde un punto de vista cosmético y debido a cuestiones de solubilidad la mayoría de los parches solo administran aproximadamente un 10% de la dosis total, quedando desechado el 90% posterior del fármaco restante en el parche.

[0010] Según la primera ley de Fick, el flujo de un fármaco (asumiendo que no hay interacción con el vehículo) es directamente proporcional a su actividad termodinámica en la formulación, que está relacionada con el grado de saturación. Si un vehículo tópico está supersaturado con un fármaco, es decir, la concentración máxima de fármaco que puede disolverse en un vehículo es aumentada utilizando excipientes

complementarios y/o variaciones en el pH, temperatura, o el vehículo de la formulación, el flujo aumenta como resultado directo de un aumento en la actividad termodinámica (Moser et al., 2001a). Sin embargo, aunque los sistemas supersaturados son más activos termodinámicamente, normalmente son más inestables termodinámicamente y con el tiempo a menudo se produce la cristalización del fármaco, lo que no es aceptable en un producto farmacéutico.

[0011] Un método para superar el problema de la inestabilidad termodinámica en los sistemas supersaturados es crear la supersaturación a partir de soluciones subsaturadas inmediatamente antes o durante la aplicación tópica. Esto puede lograrse mediante la absorción de agua de la piel, la evaporación de un solvente volátil, o usando un sistema cosolvente mixto, donde los cambios del vehículo se crean antes de la administración de la fórmula (Moser et al., 2001b).

[0012] La creación de sistemas supersaturados utilizando solventes volátiles es un método muy efectivo para aumentar la actividad termodinámica. Sin embargo, lo ideal sería que el solvente volátil fuera no tóxico, no combustible, que tuviera propiedades de solubilidad excelentes para una amplia gama de fármacos, y que fuera inerte. Además, el sistema supersaturado final debería contener un agente antinucleante para frenar el proceso de cristalización para conservar una actividad termodinámica óptima. Se ha demostrado que la adición de polímeros/plastificantes puede utilizarse para ralentizar el proceso de recristalización. Los siguientes polímeros se han utilizado previamente para evitar de forma efectiva la recristalización de una variedad de fármacos en soluciones supersaturadas: Eudragit R/S 100L, ftalato de HPMC, etilcelulosa, metilcelulosa, ciclodextrina, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol de polivinilo (PVA), y carboximetilcelulosa. Las fórmulas supersaturadas se estabilizan generalmente mejor por polímeros que tienen unos parámetros de solubilidad similares a los de los fármacos mismos, puesto que aquellos que tienen valores más altos pueden tener un efecto desestabilizador. Sin embargo, los parámetros de solubilidad similares siguen sin ser un método fiable para predecir una formulación supersaturada óptima (Moser et al., 2001c).

[0013] Actualmente, la mayoría de los sprays tópicos volátiles utilizan un hidrocarburo de cadena corta como butano, propano, n-butano, o una mezcla de los mismos, como vehículo de liberación. Estos solventes han sido aprobados por el Organismo para el Control de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration - FDA) de Estados Unidos para su uso tópico y se aceptan generalmente como seguros (clasificado como GRAS (generalmente reconocido como seguro) por el FDA). Sin embargo, a pesar de que los propelentes de aerosol de hidrocarburo son relativamente

económicos, no tóxicos, y respetuosos con el medio ambiente (puesto que no dañan la capa de ozono y no son gases de efecto invernadero) su uso queda limitado por su inflamabilidad. El butano, especialmente, es explosivo y debe manejarse exclusivamente en una habitación a prueba de explosiones que esté equipada con los dispositivos de seguridad y alerta adecuados y equipo a prueba de explosiones.

[0014] Los solventes de hidrofluoroalcano (HFA) han sido aprobados para el uso humano en inhaladores presurizados de dosis medida (pMDIs) desde mediados de los 90' (Vervaet y Byron, 1999). Estos solventes son altamente volátiles, como los hidrocarburos, pero no son combustibles. Los HFAs se desarrollaron específicamente para sustituir a los solventes de clorofluorocarbono (CFC), los cuales se descubrió que tenían efectos perjudiciales en la capa de ozono. Sin embargo, el punto de ebullición, valor de Kauri-Butanol, la constante dieléctrica, el momento dipolar, los parámetros de polarizabilidad y solubilidad de los propelentes de HFA y CFC difieren de forma significativa (véase tabla 1).

Tabla 1. Propiedades físicas de los propelentes de CFC y HFA. BP: punto de ebullición °C; KB: valor de Kauri-Butanol; δ : parámetro de solubilidad cal/ml; μ : movimiento dipolar; ϵ : constante dieléctrica; α : polarizabilidad (adaptada de Vervaet y Byron, 1999)

		BP	KB	δ	μ	ϵ	α
20	CFC 11	23,8	60	7,6	0,46	2,3	9,5
	CFC 12	-29,8	18	6,1	0,51	2,1	7,9
	CFC 114	3,6	12	6,4	0,50	2,3	8,5
	HFA 134a	-25,8	8	6,6	2,06	9,5	5,4
	HFA 227ea	-17,3	10	6,6	0,93	4,1	5,8

[0015] Estas diferencias son causadas en parte por la electronegatividad aumentada de los HFAs (el flúor es más electronegativo que el cloro). El fuerte potencial de extracción de los electrones de los átomos de flúor minimiza la atracción intermolecular en estos propelentes, lo que lleva a un punto de ebullición más bajo en comparación con los propelentes de CFC estructuralmente equivalentes. Además, los átomos de hidrógeno situados de forma asimétrica en la estructura de HFAs crean un dipolo distinto en las uniones hidrógeno-carbono en ambos propelentes. La polaridad aumentada de los propelentes HFA se refleja en su momento dipolar y constante dieléctrica más elevados en comparación con los CFCs.

[0016] Por tanto, aunque los propelentes HFA son ideales en términos de seguridad y volatilidad para su uso como sprays tópicos, su combinación única de propiedades hidrofóbicas y electronegativas significa que, a diferencia de los hidrocarburos o los CFCs, son incapaces de solubilizar una amplia gama de agentes terapéuticos

hidrofílicos e hidrofóbicos. Su falta de solubilidad para la mayoría de compuestos terapéuticos descarta su uso individual como vehículo volátil en sprays tópicos.

[0017] Para mejorar el perfil de solubilidad de los propelentes HFA, se pueden utilizar cosolventes. Sin embargo, de nuevo el sistema cosolvente debe mostrar una excelente tolerabilidad tópica, debe ser volátil, aceptable como excipiente farmacéutico y capaz de solubilizar una amplia gama de agentes terapéuticos. En estudios previos, en la investigación de inhaladores de dosis medidas (MDIs) de soluciones, se ha usado el etanol como cosolvente (Brambilla, 1999) El etanol solubiliza una amplia gama de agentes terapéuticos y su uso en formulaciones terapéuticas es aceptable.

[0018] En el documento US-A-61 23924, se revela el uso de PVP como agente de suspensión que ayuda a la suspensión de agentes terapéuticos para la administración de fármaco inhalable.

[0019] En WO 95/15151, se revelan formulaciones farmacéuticas para la liberación en aerosol y que comprenden el agente terapéutico en combinación con un coloide protector, que puede incluir PVA y un HFA.

[0020] En US-A-5776432 se revela el uso de HFA y etanol para solubilizar un esteroide.

[0021] El documento US 2003/0224053 revela composiciones que pueden formar una película en contacto con la piel y que comprenden un polímero, un ingrediente activo y un solvente para obtener un parche que puede quitarse y que liberará una cantidad útil de fármaco o cosmético. No se exige que la composición sea monofásica o que el ingrediente activo esté saturado.

[0022] El documento US 2003/0152611 revela composiciones farmacéuticas para la administración transdérmica que comprenden una matriz de polímero celulósico, un AINE, un promotor de la absorción, agua y un solvente que forma una matriz. No se exigen soluciones saturadas monofásicas.

[0023] El documento US-A-6432415 revela geles y aerosoles bioadhesivos que comprenden una alquilcelulosa no soluble en agua y farmacéuticamente aceptable, un sistema solvente que comprende un solvente volátil y agua, un agente solubilizante y un producto farmacéutico. Es posible incorporar un propelente. No se sugiere que los preparados sean monofásicos o saturados.

[0024] El documento US-A-6325990 proporciona vitaminas lipofílicas, etc. en ausencia de agua y en presencia de polisiloxano adhesivo, un promotor de la absorción y un solvente volátil, pulverizable a partir de un bote de aerosol. No se sugiere que las composiciones deban ser monofásicas o saturadas.

[0025] El documento WO 0/045795 proporciona composiciones de spray medicinales

que comprenden un medicamento en un vehículo volátil y uno o más polímeros formadores de una película. No se sugiere que las composiciones deban ser monofásicas o saturadas.

[0026] El documento WO 0/38658 revela composiciones de adelgazamiento para la administración dérmica que comprenden una matriz que forma una película suave tras secarse. No se revela que las composiciones deban ser monofásicas o saturadas.

[0027] El documento JP 08291050 revela una composición de aerosol que tiene una actividad espumante. La composición comprende un polímero acrílico, un plastificante, un alcohol inferior, agua, un tensoactivo, un propelente y alcohol polivalente. No se sugiere que las composiciones deban ser monofásicas o saturadas.

[0028] El documento JP 01230514 proporciona un parche de tipo aerosol que comprende un polímero formador de una película, un solvente, un propelente y fármaco. No se sugiere que las composiciones deban ser monofásicas o saturadas.

[0029] El documento WO 88/09185 revela un vendaje que comprende un polímero formador de una película que contiene el ingrediente activo, una matriz polimérica líquida que forma la película flexible al endurecerse, y un solvente que controla la liberación del ingrediente activo, junto con un solvente para la matriz, y un propelente. Las composiciones no son monofásicas y la concentración no es factor significativo.

[0030] El documento AU 198664695 proporciona una composición de pesticida que comprende un polímero formador de una película, un solvente y un material activo. Se describe una solución clara como deseable para su uso como aerosol, pero no se sugiere o exige saturación.

[0031] El documento GB 2188844 revela una composición antipsoriásica que comprende una formulación líquida de polímeros formadores de una película junto con compuestos antipsoriásicos. No se revela que las composiciones deban ser monofásicas o saturadas.

[0032] Los documentos US4863721, US2004184994, US20040213744, WO0143722, US4752466 revelan una composición farmacéutica formadora de una película para la administración tópica que comprende un producto farmacéutico, un solvente, un agente formador de una película y un propelente. Sin embargo, dichas composiciones no son monofásicas y no proporcionan una saturación de al menos un 80% de un producto farmacéutico.

[0033] De manera sorprendente, hemos descubierto ahora que las soluciones saturadas monofásicas de fármaco en una mezcla de solvente y propelente, junto con un agente formador de una película, presenta flujos de difusión pasiva mayores que aquellos previstos por la ley de Fick.

[0034] Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica capaz de formar una película en la administración tópica, comprendiendo dicha formulación una preparación de un producto farmacéutico, un solvente para el mismo, un agente formador de una película, y un propelente, donde la formulación es monofásica y el producto farmacéutico está presente en una cantidad saturante del mismo, en las condiciones de uso.

[0035] El término "monofásico" se usa para indicar que la formulación no contiene fármaco no disuelto, y también que hay solo una fase de líquido, y no un coloide o microcoloide, por ejemplo. Solo existe una fase, y esta fase es líquida.

[0036] El fármaco debe estar presente en una cantidad saturante en la formulación. En este sentido, se apreciará que una formulación mantenida a una temperatura mayor requerirá cantidades mayores de fármaco para saturarse, para la mayoría de los solventes. A este respecto, el requisito monofásico continúa siendo importante, pero la saturación puede determinarse mediante la comprobación de si la formulación, cuando se aplica a una membrana de prueba como se revela en los Ejemplos adjuntos, trasciende la ley de Fick o solo proporciona un flujo al nivel, o bajo el nivel, previsto por la ley de Fick.

[0037] Por tanto, por saturada también incluimos sustancialmente saturada, en la que está presente al menos un 80% de esa cantidad del fármaco necesaria para lograr la saturación. Esta cantidad es preferiblemente al menos un 90% y más preferiblemente un 95%. A la temperatura de uso, se prefiere que la formulación se encuentre tan cerca de la saturación como sea posible, mientras continúa siendo monofásica. También se incluyen las soluciones supersaturadas, pero éstas son menos preferidas generalmente, puesto que normalmente no son estables, y tienen vidas útiles cortas antes de dejar de ser monofásicas.

[0038] Se prefiere que la cantidad de fármaco presente sea tan cercana a la saturación total como sea posible, pero muchas soluciones monofásicas no son estables a concentraciones tan altas. En tales casos, la adición de agentes antinucleantes, como se describen a continuación, puede ser ventajosa, como puede serlo una leve caída en la saturación, bajando hasta el 80%, que se considera una cantidad saturante para los fines de la presente invención.

[0039] La ventaja de la presente invención reside en los altos niveles de saturación combinados y el uso de propelente. El propelente normalmente es un líquido altamente volátil con un bajo punto de ebullición, como un CFC o HFA, y especialmente HFA (hidrofluoroalcano), tal que puede forzar la formulación a partir de un dispensador. La evaporación es casi instantánea y la ebullición durante la transferencia del dispensador

al sitio de administración tiene el efecto de provocar la evaporación de una cantidad sustancial del solvente, que son como se define abajo, pero normalmente es etanol o alcohol isopropílico. Por tanto, el solvente es preferiblemente un solvente volátil, y es preferiblemente más volátil que el agua y a menudo será orgánico, y la descompresión casi explosiva del propelente provoca la alteración y pérdida de solvente por evaporación. Esta pérdida puede ser de hasta el 50% e incluso mayor.

[0040] El efecto de la pérdida de solvente consiste en llevar la solución restante hacia la supersaturación. Es por esta razón que son necesarios niveles de saturación de al menos el 80%, puesto que niveles muy por debajo de esto tienden a dar lugar a soluciones saturadas en lugar de soluciones supersaturadas, y se obtiene poca ventaja. A un 80% o más, se pueden lograr niveles de supersaturación de hasta 2,5 veces la saturación, con la capacidad concomitante de impulsar la permeabilidad a través del estrato córneo. Niveles más bajos de saturación exigen una mayor pérdida de solvente antes de lograr la supersaturación.

[0041] El producto farmacéutico puede ser cualquier sustancia para la que se desea lograr la penetración en y/o a través de la piel, y en general dichas sustancias se denominarán aquí "fármacos". Los fármacos adecuados para el uso según la presente invención incluyen, sin carácter limitativo, aquellos recogidos en la siguiente tabla, tanto de forma individual como en combinación:

<u>Tipo de fármaco</u>	
Antipruriginosos locales	Crotamitón Doxepina clorhidrato Mesulfeno Polidocanol

	<u>Tipo de fármaco</u>	
5	Anestésicos locales	Ametocaína (Clorhidrato en soluciones o cremas, base en geles o ungüentos) Amilocaína (Clorhidrato) Benzocaína Bucricaína (clorhidrato) Sulfato de butacaína Picrato de aminobenzoato de butilo Cincocaína (base, clorhidrato o benzoato) Clorhidrato de dimetisoquina Clorhidrato de diclonina Cloruro de etilo Lidocaína Lignocaína Mirtecaína
10		Oxetazaína (Oxetacaína) Prilocaina Clorhidrato de propanocaína Tetracaína
15	Antihistamínicos	Antazolina Clorhidrato de clorciclizina Maleato de dimetindeno Difenhidramina Histapirrodina Clorhidrato de isotipendilo Mepiramina Maleato de mepiramina Clorhidrato de tolpropamina Clorhidrato de tripelennamina Clorhidrato de triprolidina
20	Corticosteroides	Dipropionato de alclometasona Dipropionato de beclometasona Valerato de betametasona Propionato de clobetasol Butirato de clobetasona Desoximetasona Valerato de diflucortolona. Fludroxicortida/flurandrenolona Acetónido de fluocinolona Hidrocortisona Acetato de hidrocortisona Butirato de hidrocortisona
25		
30	Preparados tópicos para la psoriasis	Calcipotriol Alquitrán de hulla Ditranol 5-fluorouracilo Ciclosporina Ácido fumárico Lonapaleno Metotrexato Metoxaleno Ácido silícilico Tacalcito Tacrolimus Pimecrolimus Tazaroteno

<u>Tipo de fármaco</u>	
Preparados tópicos para el acné	Ácido azelaico Peróxido de benzoilo Ácido ditiosalicílico Motretinida Resorcinol
Antibacterianos tópicos para el acné	Clindamicina Eritromicina
"Fármacos dermatológicos"	Becaplermina (úlceras diabéticas en la piel) Bentoquatam (evita la dermatitis alérgica por contacto causada por hiedra venenosa) Ácido gamolénico Ácido glicólico (piel fotodañada) Hidroquinona/Mequinol (agentes despigmentantes) Ictamol Keluamida (dermatitis seborreica) Succinato de litio Monobenzona (vitiligo) Fosfato de polifloroglucinol (tratamiento de heridas y trastornos pruriginosos de la piel) Pidolato de sodio (humectante, aplicado como crema/loción para trastornos de piel seca) Azufre (antifúngico/antiséptico suave) Cal sulfurada (para el acné, sarna y dermatitis seborreica) Potasa sulfurada (Acné) Minoxidil (crecimiento del pelo)
Retinoides tópicos y preparados relacionados para el acné	Adapaleno Isotretinoína Ácido poliprenoico Tretinoína
Otros preparados tópicos para el acné	Nicotinamida

<u>Tipo de fármaco</u>	
Antibacterianos tópicos	Amfomicina Bacitracina/Bacitracina zinc Sulfato de Bekanamicina Cloranfenicol Clorquinaldol Clortetraciclina Sulfato de framiketina Ácido fusídico Halquinol Mupirocina Mupirocina Sulfato de neomicina Polimixinas (sulfato de polimixina B) Sulfadiazina de plata Sulfanilamida Sulfasomidina Sulfatiazol sódico
Antifúngicos tópicos	Peróxido de benzoilo Amorolfina Ácido benzoico Bifonazol Bromoclorosalicilanilida Buclosamida Clorhidrato de butenafina Clorhidrato de clormidazol Clorfenesina Ciclopirox olamina Clotrimazol Clorhidrato de croconazol Eberconazol Nitrato de econazol Fenticlor Nitrato de fenticonazol Flutrimazol Haloprogina Ketoconazol Mepartricina Nitrato de miconazol Clorhidrato de naftifina Natamicina Clorhidrato de neticonazol Nistatina Nitrato de omoconazol

<u>Tipo de fármaco</u>	
Antifúngicos tópicos	Nitrato de oxiconazol Pirrolnitrina Nitrato de sertaconazol Propionato de sodio Sulbentina Nitrato de sulconazol Nitrato de sulconazol Terbinafina Tioconazol Tolciclato Tolnaftato Triacetina Undecenoatos/Ácido undecanoico
Preparados antivirales	1- Docosanol Aciclovir Brivudina Edoxudina Ibicitabina Idoxuridina Idoxuridina en sulfóxido de dimetilo Imiquimod Penciclovir Vidarabina
Preparados parasiticidas	Benzoato de bencilo Carbaril Malatión Permetrina Fenotrina
Preparados para cortes menores y abrasiones	Cetrimida Colodión Sulfato de magnesio Proflavina
Preparados circulatorios tópicos	Heparinoide
Fármacos transdérmicos	Ibuprofeno Diclofenaco Trinitrato de glicerilo Oxibutinina Nicotina Etinilestradiol + norelgestromina Griseofulvina Hioscina Alfentanilo Fentanilo Remifentanilo Testosterona Estrógenos Clorhidrato de metilfenidato Prednisolona Metil prednisolona

Tipo de fármaco	
Antitranspirantes	Cloruro de aluminio Bromuro de glicopirronio

5

[0042] Otros fármacos adecuados incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), tratamientos de la queratosis actínica, y capsaicina, así como otras sustancias como mentol. Se apreciará que los productos farmacéuticos pueden ser adecuados tanto para la aplicación local como sistémica.

- 10 **[0043]** La administración tópica incluirá normalmente cualquier posición expuesta en el cuerpo donde pueda ser ventajoso administrar la formulación de la invención. La naturaleza altamente volátil del propelente limitará normalmente dicha administración a la piel intacta, incluyendo contusiones y hematomas, pero la invención también prevé, en un aspecto menos preferido, la administración de formulaciones a cualquier
- 15 membrana tópica, y a lesiones o heridas.

[0044] Las formulaciones de la invención son capaces de formar una película en la administración tópica, normalmente en la piel. En especial, la mayoría del componente propelente de la formulación se evaporará normalmente casi de forma inmediata, concentrando así el resto de la formulación. El componente que forma la película

20 puede ser tal que forme una película sustancialmente en ausencia del propelente o, más preferiblemente, tras la evaporación de una parte del solvente.

[0045] El componente formador de la película puede ser de forma adecuada un polímero aprobado para su administración tópica, como el polivinilpirrolidona (PVP) o alcohol de polivinilo (PVA), por ejemplo.

- 25 **[0046]** Sin quedar limitados por la teoría, se cree que la formación de una película sirve para ocluir la piel, y fomentar la retención de agua en la piel. Esto aporta la ventaja de que el agua en la piel pueda continuar interactuando con el fármaco tras la evaporación de solventes, continuando así la permeación del fármaco. Por tanto, se prefiere un agente formador de una película que sea capaz de formar un hidrogel. En
- 30 este sentido, se prefieren PVP y PVA. Otros agentes formadores de películas adecuados incluyen: polímeros o copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de metacrilato, poli(acetato de vinilo), y polímeros y copolímeros basados en celulosa.

[0047] El agente formador de película normalmente también cumple la función de agente antinucleante a medida que la formulación aumenta su concentración una vez

35 que se ha dispensado. Sin embargo, puede desearse inhibir en mayor medida la nucleación del fármaco, en cuyo caso se puede añadir otro componente a la formulación para este fin, siempre a condición de que la formulación sea monofásica y

saturada con fármaco en las condiciones de uso. Los agentes antinucleantes adecuados son conocidos en la técnica, y pueden incluir PVA cuando se usa PVP como agente formador de película. Otros agentes antinucleantes adecuados incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxialquil celulosas, como hidroxipropilmetilcelulosa y

[0048] Normalmente también pueden añadirse de forma útil plastificantes a la formulación, cuando la película resultante sea menos flexible de lo que resulte deseable. Los plastificantes son bien conocidos en la técnica, e incluyen agua, glicerol, ácido oléico, ácido cítrico, ésteres de fosfato, ésteres de ácidos grasos, derivados del glicol, hidrocarburos y derivados de hidrocarburos, poliésteres de ácido

[0049] Los componentes distintos del fármaco, solvente, propelente y agente formador de una película se denominan aquí también como excipientes.

[0050] Se apreciará que la formulación estará saturada con fármaco y será monofásica en las condiciones de uso. En este sentido, estos requisitos están relacionados con la formulación inmediatamente antes de ser dispensada, como cuando se encuentra en un depósito de aerosol.

[0051] Hemos establecido que resulta extremadamente importante que el fármaco se encuentre en concentraciones saturantes en la formulación, en el momento de uso, y que la formulación sea monofásica. Resulta especialmente sorprendente que las formulaciones que contienen diferentes cantidades de todos los mismos componentes, pero en las que el fármaco se encuentra en la cantidad más alta, pero no saturante, funcionan considerablemente peor que aquellas que tienen una concentración más

[0052] El propelente puede ser un HFA como se ha ilustrado arriba. El HFA normalmente tendrá un papel más importante que un diluyente no reactivo y puramente neutral, y en general actuará como cosolvente, si bien es cierto que un cosolvente pobre, para la mayor parte. Para fines de conveniencia, se apreciará también que el propelente se añadirá normalmente en último lugar. Por tanto, como se demuestra en los ejemplos que acompañan, cuando se usa etanol como solvente principal, por ejemplo, y la concentración final de etanol es del 10% en relación con la composición final, entonces sólo se podrá añadir PVP como agente formador de una

formará aproximadamente un 87-88% de la formulación.

[0053] Sin embargo, cuando la cantidad de HFA que se añade exactamente a la misma premezcla es tal que la cantidad final de etanol es del 20% en lugar del 10%, entonces la formulación resultante no estará saturada para BDP.

- 5 **[0054]** Se apreciará que cuando se hace referencia aquí a HFA, éste incluye cualquier propelente adecuado a menos que se indique lo contrario. También se apreciará que el HFA puede actuar como un antisolvente en algunos casos, de forma que cuando se añade a una solución etanólica saturada de fármaco, por ejemplo, puede forzar la precipitación, y dichas propiedades de HFA se toman en consideración útilmente
10 cuando se prepara la solución saturada final.

- [0055]** La administración de cantidades de las formulaciones al 10% y al 20% de forma que se administre la misma cantidad de BDP sorprendentemente producen curvas de absorción diferentes. La formulación de 20% etanol subsaturada presenta una estrecha relación con la ley de Fick durante un tiempo, antes de estancarse
15 rápidamente. Es probable que el HFA se evapore casi inmediatamente, y el etanol se evapore al menos hasta que la solución está saturada, tras lo cual el flujo es completamente como prevé la ley de Fick. El etanol continuará evaporándose, quizá obstaculizado por el PVP en cierta medida, y mientras quede algo de etanol, el BDP estará saturado en el mismo, pero no estará presente en solución, una vez que el
20 etanol se haya evaporado, que es donde se encuentran las mesetas de flujo en las figuras que acompañan, donde las mesetas indican que no existe mayor adsorción/permeación de la membrana.

- [0056]** La formulación de 10% etanol saturada presenta resultados que sobrepasan aquellos previstos por la ley de Fick, es decir, donde la actividad termodinámica es
25 igual a 1 y representada por el mismo fármaco disuelto en un solvente inerte no volátil, p.ej., polietilenglicol, y que continúa mostrando liberación durante un periodo de tiempo considerablemente en exceso del demostrado por la preparación subsaturada. Esto no puede explicarse por la preparación inicial de BDP, en este caso, en etanol y PVP, puesto que la única variación se da en la cantidad final de HFA añadida, siendo el
30 resto de parámetros iguales.

- [0057]** Lo necesario es que la cantidad de fármaco en la formulación sea una cantidad saturante, tras de adición de todos los componentes de la formulación, incluido el propelente. No importa si una premezcla, que se usa aquí para indicar una formulación de la invención que carece de propelente, está saturada, subsaturada, o incluso si
35 tiene presente fármaco sin disolver antes de la adición del propelente, siempre que la formulación final esté saturada para el fármaco, y que la formulación sea monofásica.

- [0058]** Los solventes adecuados pueden ser seleccionados generalmente por aquellos con experiencia en la técnica, y serán seleccionados según el fármaco escogido. Normalmente los solventes adecuados incluyen: agua, ciclometicona, alcohol de benzilo, propilenglicol, polietilenglicol, propilenocarbonato, etanol, sulfóxido de dimetilo, glicerina, alcohol isopropílico, miristato de isopropilo y ácido oleico. Se prefiere en especial el etanol, puesto que es capaz de disolver cantidades terapéuticamente útiles de la mayoría de fármacos adecuados para la administración por vía tópica, y es una ventaja concreta de la presente invención que se necesite usar cantidades considerablemente más pequeñas de etanol para cualquier fármaco dado, en comparación con la técnica. Esto presenta la ventaja de una irritación reducida, por ejemplo. La cantidad total de solvente en la formulación no es crítica para la invención. Sin embargo, el etanol e IPA pueden estar presentes en cantidades de hasta aproximadamente el 40%, mientras que el alcohol de benzilo se limita a un máximo de aproximadamente 2,5% cuando se usa HFA como propelente.
- [0059]** El pH de la formulación puede ajustarse si se desea, por ejemplo para ayudar a la estabilidad del fármaco. En este sentido, con valerato de betametasona (BMV, en inglés), se ha descubierto que resulta ventajoso reducir el pH por debajo de 4 cuando se usa etanol como solvente, mientras que no es necesario ajustar el pH cuando se usa IPA.
- [0060]** Las formulaciones de la invención pueden contener también plastificantes para la finalidad de retrasar la liberación de fármaco. En concreto, los plastificantes que no se evaporan fácilmente, como los polímeros, incluyendo PEG, son útiles para este fin. Se ha demostrado que una combinación de Eudragit y PVP resulta útil para controlar la liberación de fármaco.
- [0061]** Sorprendentemente, los plastificantes pueden servir también para retrasar la liberación del fármaco a partir de la película, al tiempo que continúan permitiendo índices de difusión por encima de los previstos por la ley de Fick para una solución saturada del fármaco. Este efecto puede llevar también un periodo más largo antes de que la liberación total a través de la membrana sea finalmente igualada por una solución saturada según la ley de Fick.
- [0062]** Las formulaciones de la invención son adecuadas para la administración como aerosoles o soluciones, por ejemplo. La alta volatilidad del propelente exigirá en general que la formulación se guarde sellada a presión, por ejemplo mediante una válvula simple accionable de manera manual, hasta su uso. Los dispositivos de liberación de dosis especialmente útiles son los depósitos de aerosol, y la formulación puede ser pulverizada o administrada mediante un tubo, por ejemplo. Tras la

liberación, la formulación tenderá a formar una película, y la cantidad de agente formador de la película y otros excipientes puede ajustarse para determinar si la película resultante quedará suelta o ajustada, y si la película deberá actuar antes de posicionarse o establecerse inmediatamente. Se pueden adoptar éstas, y

5 configuraciones intermedias, según convenga o se desee.

[0063] Por ejemplo, mediante la manipulación de las propiedades de la formulación, puede variarse la dosis accionada desde una sola alícuota de solución que forma un parche grueso, a una vaporización pulverizada delgada que cubra un área de superficie mayor.

10 **[0064]** Otra ventaja de la presente invención es que las formulaciones de la invención pueden fabricarse de forma segura sin tener que usar componentes combustibles, reduciendo así los costes asociados al equipo especializado.

[0065] Otras ventajas incluyen el aumento de la concentración de potenciadores de la penetración coadministrados en la piel, reduciendo así la irritación/inflamación

15 potencial, y también controlando la rapidez de liberación del fármaco.

Breve descripción de los dibujos

[0066]

La figura 1 muestra información de solubilidad de BDP con 10% EtOH;

La figura 2 muestra soluciones de BDP que constan de 20% EtOH;

20 La figura 3 muestra resultados de solubilidad de BMV en 10% EtOH;

La figura 4 muestra la difusión de BDP a través de una membrana sintética tras la aplicación de múltiples pulverizaciones de un spray de MDA (aerosol de dosis medida) de BDP 10% EtOH saturado;

La figura 5 muestra una comparación directa del BDP siendo liberado a través de una

25 membrana sintética a partir del spray de 10% EtOH y una crema comercial de BDP;

La figura 6 es una comparación de la liberación de BDP a través de una membrana sintética a partir de dos MDA con diversas cantidades de etanol (media $\pm$ desviación estándar, n=5);

La figura 7 muestra una comparación de liberación de BMV a partir de un spray de

30 BMV 10% EtOH y una crema de BMV comercializada utilizando una membrana sintética;

La figura 8 es una comparación de spray de BMV 10% EtOH y mousse de BMV de producto comercializado;

La figura 9 es una comparación de spray MDA de PVA PVP 10% EtOH y una solución

35 de PEG saturada de fármaco;

La figura 10 es una comparación de formulaciones tópicas subsaturadas, saturadas y

supersaturadas;

La figura 11 es una comparación de un spray MDA tópico de BDP saturado que contiene diversas relaciones de PVA y PVP con un sistema de PEG saturado no volátil y un sistema de 10% EtOH sin PEG;

- 5 La figura 12 es un diagrama de fase ternaria de la formulación de BMV en diversas composiciones de excipiente;

La figura 13 muestra la cantidad acumulada media de BMV liberado por unidad de área;

- La figura 13a muestra la parte temprana de liberación representada en la figura 13 y
10 los gradientes logrados en las primeras 0,8 horas;

La figura 14 es un diagrama de fase ternaria de 2% ácido salicílico en diversas composiciones de excipiente;

- La figura 15 muestra la cantidad acumulada media de BDP liberada por unidad de área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) a lo largo de $t=0,25 - 5$ h a partir de tres formulaciones de spray novedosos
15 que contienen polivinilpirrolidona, copovidona y de Eudragit y PVP comparado con diprosone de comparación comercial;

La figura 16 es un diagrama de fase ternaria de peróxido de benzoilo en diversas composiciones de excipiente;

- La figura 17 muestra el efecto en el área de la película variando la distancia de la
20 formulación desde un papel de filtro;

La figura 18 muestra el efecto en el área de la película con un aumento en el número de accionamientos de la formulación; y

- La figura 19 muestra la cantidad acumulada media de BMV que permea a través del estrato córneo por unidad de área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) durante $t=0,25 - 7$ h a partir de una
25 formulación de spray novedosa (MDA) en comparación con un gel (gel de BMV) que comprende excipientes similares excepto por la inclusión de propelente hidrofluoroalcano.

- 30 **[0067]** La invención se ilustrará ahora en mayor medida con respecto a los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Materiales y métodos:

- 35 **[0068]** Los siguientes materiales y métodos se utilizaron en los siguientes ejemplos.

Materiales**[0069]**

5	Materiales	Fuente
	Acetonitrilo, grado HPLC	Rathburn, Alemania BDH Laboratories Supplies, Reino Unido
	Betnovate® (crema de valerato de betametasona) 0,01% p/p	GSK, Reino Unido
10	Monohidrato de dipropionato de betametasona BP, micronizado	Pharmaceutical Development Europe
	Valerato de betametasona BP, micronizado > 99% de pureza	Symbiotec, India
	Bettamousse® (mousse de valerato de betametasona) 0,01% p/p	Celltech, Reino Unido
	Agua desionizada	Grifo de la vivienda
15	Polietilenglicol 400	BDH Laboratories Supplies, Reino Unido
	Etanol, 99,0-100,0% v/v	BDH Laboratories Supplies, Reino Unido
	Viales para HPLC de 2 mL y tapas	VWR, Reino Unido
	Depósitos metálicos	AstraZeneca, Reino Unido
	Válvulas para depósitos metálicos	Valois, Francia
20	Parafilm	American National Can, EE.UU.
	Depósitos de PET	AstraZeneca, Reino Unido
	Válvulas para depósitos de PET	Valois, Francia
	Jeringas de plástico de Plastipak	Becton Dickenson, Reino Unido
	Polivinilpirrolidona K30, MW 360.000	Flulca, Suiza
	Alcohol de polivinilo 40% hidrolizado, MW 72.000	Polysciences Inc. EE.UU.
25	Tubo de diálisis de acetato de celulosa regenerada (MWCO-12-14.000 daltones)	Medicell International, INK
	Solkane® 134a (HFA)	Solvay, Reino Unido

30

35

	Aparato	Fuente
5	Automuestreador modelo 717 Plus	Waters, Reino Unido
	Detector de fotodiodos modelo 996	Waters, Reino Unido
	Columna para HPLC Ace 5 C ₁₈ 150mm x 4µm	Hichrom Limited, Reino Unido
	Balanza analítica	Sartorius, Alemania
	Balanza analítica AT200	Mettler Toledo, Reino Unido
	Unidad de filtrado	Sartorius, Alemania
10	Células de Franz	Medpharm, Reino Unido
	Pipeta Gilson	Pipetman, Francia
	Equipo de laboratorio manual, tipo 2016	Pamasol Willi Mäder AG, Suiza
	Placa calefactora	Fisons, Reino Unido
	Seguidores magnéticos 13 mm, PTFE	Cowie Technology, Reino Unido
15	Columna para HPLC Novapak® C ₁₈ 150mm x 4µm	Waters, Irlanda
	Placa de agitación, 15 puntos	H+P Labortechnik AG, Alemania
	Matraces y vasos volumétricos	Fisher, Reino Unido
	Calentador de agua y agitador	Grant Instruments, Reino Unido

Métodos:

20 *Estudios de solubilidad:*

[0070] Los estudios de solubilidad se llevaron a cabo en depósitos de PET transparentes. Se añadieron barras de agitación al depósito y el depósito se taró en una balanza analítica. Se añadió dipropionato de beclometasona (BDP) o valerato de beclometasona (BMV), polivinilpirrolidona (PVP) y el plastificante (p.ej. polietilenglicol (PEG), si es necesario) a los viales. Se añadió 10% o 20% etanol (EtOH) por peso mediante una pipeta Gilson. Se colocaron las tapas en los depósitos y se engarzaron. Se dejaron agitar las soluciones durante la noche. Se añadió HFA al día siguiente y se observó la claridad de la solución. Se dejaron agitar las soluciones o asentarse durante varios días según la necesidad, para comprobar si mejoraba la transparencia o precipitación. Los resultados se plasmaron en un diagrama de fase ternaria para buscar el límite de las soluciones saturadas. Solo se utilizaron en los experimentos posteriores soluciones saturadas. Todos los porcentajes se basan en cálculos peso/peso.

35 *Estudios de liberación:*

[0071] Los experimentos de liberación se llevaron a cabo en células verticales de Franz, con un volumen medio de 10,8 cm³. Para modelar una membrana sintética se usaron tubos de diálisis de acetato de celulosa regenerada empapados en H₂O desionizada durante un periodo de hasta una hora a 70 °C y después lavados con H₂O desionizada para eliminar cualquier tipo de impureza. Después se cortó la membrana para que encajara en las células de Franz con tijeras y se situó en la célula de Franz con una pulga magnética en la mitad inferior. La parte superior de la célula se situó sobre la membrana y se ensambló la célula completamente envolviendo parafilm alrededor de las dos secciones para asegurar que no hubiera fugas. Después se invirtió la célula, se llenó inmediatamente con 70:30 acetonitrilo (ACN):H₂O, y se situó en un baño de agua precalentado a 37 °C con una placa de agitación sumergida. Se dejó que el sistema se equilibrara durante media hora. Para asegurar que no había contaminación de las células, se tomó un punto temporal cero antes de cualquier aplicación de formulaciones. Los puntos temporales restantes fueron 15 mins, 30 mins, 45 mins, 60 mins, 90 mins, 2 h, 3 h y 4 h. Las muestras de 1 mL se sacaron del brazo de muestreo de la célula, se situaron directamente en un vial para HPLC, y se sustituyeron con 1 mL de fluido del receptor que se había conservado a la misma temperatura en el baño de agua.

[0072] Las formulaciones se formaron en los depósitos de aluminio y se engarzaron con una tapa de dosis medida (que contenía un tubo de inmersión) como se describe en los estudios de solubilidad. Se realizaron diez pulverizaciones de los depósitos a desechar para cebar la boquilla para una aplicación precisa. Después se pesó el depósito. Se aplicó el número de pulverizaciones adecuado a la célula y se pesó de nuevo el depósito para comprobar la cantidad de formulación que se descargó. Se usaron cinco células de Franz para probar cada formulación. Todas las células de Franz se dejaron no ocluidas en el estudio. En el caso de las cremas comercializadas, se desarmó una jeringa de plástico de 5 mL y se relleno con la crema. Se aplicó un mL de crema a cada célula, y después se pesó un mL de crema para calcular el porcentaje de BDP aplicado. Para la mousse de BMV, se pesó el depósito antes y después de la aplicación a la célula de Franz, y se presionó la boquilla durante aproximadamente un segundo para descargar la mousse en la célula.

Recuperación de fármacos:

[0073] Las muestras tomadas de las células de Franz se analizaron mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Las condiciones de HPLC para BDP fueron las siguientes:

Columna	Columna para HPLC Novapak® C18 150mm x 4µm
Temperatura de la columna	Ambiente
Fase móvil	70:30 ACN:H2O
Caudal	1,0 mL/min
5 Volumen de inyección	100 µL
Longitud de onda UV	254 nm
Tiempo de ejecución	6 min

[0074] Las condiciones de HPLC para BMV fueron las siguientes:

10	Columna	Columna para HPLC Ace 5 C18 150mm x 4µm
	Temperatura de la columna	Ambiente
	Fase móvil	70:30 ACN:H2O
	Caudal	1,0 mL/min
	Volumen de inyección	10 µL
15	Longitud de onda UV	239 nm
	Tiempo de ejecución	6 min

[0075] Ambos métodos fueron validados para estabilidad y precisión. Los resultados se calcularon comparando el área del pico de la muestra (para BDP) o la altura del pico de la muestra (para BMV) con la curva de calibración $y = mx + b$ a partir de una serie de cinco estándares. Se utilizó un factor de corrección para representar las muestras de un mL tomadas de la cámara del receptor. Las cantidades acumuladas de fármaco en la cámara del receptor se representaron frente al tiempo y el flujo, J, se calculó a partir de la pendiente de la curva.

EJEMPLO 1:

La producción de formulaciones de solución de BDP, 10% EtOH, HFA:

[0076] La figura 1 es un diagrama ternario que representa el comportamiento de fase de formulaciones de solución de aerosol de dosis medida (MDA) de BDP que contienen 10% EtOH.

[0077] La cantidad máxima de BDP que es soluble nunca es superior a aproximadamente el 1% y dicha cantidad decrece rápidamente a medida que se añade más del 2% PVP.

EJEMPLO 2:

La producción de formulaciones de solución de BDP, 20% EtOH, HFA:

[0078] La figura 2 es un diagrama ternario que representa el comportamiento de fase de formulaciones de solución de aerosol de dosis medida (MDA) de BDP que

contienen 20% EtOH.

[0079] La solubilidad máxima de este sistema es aproximadamente de 2,2 % BDP todo el proceso hasta el 18% PVP. No se investigaron cantidades más altas de PVP puesto que la adición de altas cantidades de polímero aumentó la viscosidad hasta tal punto que la formulación no podía dosificarse de forma efectiva. Doblando el porcentaje de EtOH en el sistema aumentaba más del doble la solubilidad de BDP implicando una relación compleja entre los componentes de la formulación.

EJEMPLO 3:

La producción de formulaciones de solución de BMV, 10% EtOH, HFA:

[0080] La figura 3 es un diagrama ternario que representa el comportamiento de fase de formulaciones de solución de aerosol de dosis medida (MDA) de BDP que contienen 20% EtOH.

[0081] Estos resultados son similares a los del BDP en 10% EtOH, donde el fármaco se hace insoluble a aproximadamente 3% PVP. Ambos sistemas parecen tener también una solubilidad máxima de 1-1,2% de fármaco.

EJEMPLO 4:

La solubilidad de BDP, en una solución de 10% ETOH, PVP, HFA con agua añadida como palstificante:

[0082] Se probó la compatibilidad del agua con las soluciones de BDP, EtOH, PVP, HFA y se muestran los resultados en la tabla 2. Todos los números son % p/p con todos los componentes, es decir, incluyendo EtOH.

Tabla 2: Compatibilidad de 10% EtOH, BDP, HFA, PVP y agua en una formulación de aerosol de dosis medida (MDA)

Componentes	Formulación 1(%)	Formulación 2(%)	Formulación 3(%)	Formulación 4(%)
PVP	1,1	99,5	1,1	-
BDP	0,3	-	0,1	-
EtOH	10,5	-	10,6	9,3
H ₂ O	1,3	0,5	0,2	0,9
HFA	86,8	-	88,0	89,8
Resultado	Insoluble	Soluble	Soluble	Soluble

[0083] La solubilidad de los componentes en la mezcla de etanol/HFA se determinó de forma visual. Como se detalla en la tabla 2, hasta un 0,9% de agua era soluble en la composición de MDA, pero la composición que contenía un 1,3% de agua no produjo un sistema de fase única.

EJEMPLO 5:**La difusión de DBP a partir de una solución de 10% EtOH, PVP, HFA:**

[0084] La composición de la formulación del MDA de PVP, 10% EtOH, BDP, HFA se muestra en la tabla 3:

Tabla 3: Composición de la formulación de 10% EtOH, BDP, HFA, PVP

Excipiente	Formulación	Descripción
PVP	2,46%	2,7%
BDP	0,09%	0,1%
EtOH	9,83%	-
HFA	87,62%	97,2%

donde la "formulación" son los porcentajes reales de los excipientes en el depósito, y la "descripción" se utiliza para encontrar el nivel de saturación ilustrado en la figura 1. Esta fórmula se utilizó para la generación de los resultados experimentales mostrados en la figura 4.

[0085] La figura 4 muestra la difusión de BDP a través de una membrana sintética tras la aplicación de múltiples pulverizaciones de un spray MDA de BDP, 10% EtOH saturado (media $\pm$ desviación estándar, $n=5$).

[0086] La masa acumulada total del fármaco por cm^2 liberado de las formulaciones de spray tras 4 h es aproximadamente proporcional al número de pulverizaciones: las 5, 10, 20 y 30 pulverizaciones resultaron en unas masas acumulativas medias de 55,7; 95,7, 195,6 y 364,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ respectivamente. En cada uno de los puntos de temporales después de los 60 min todas las concentraciones de fármaco mostradas en la figura 4 son significativamente diferentes unas de otras. Estos resultados demuestran que la cantidad total de BDP liberada de la formulación depende del número de pulverizaciones, es decir, la cantidad de formulación aplicada a la membrana. Sin embargo, el flujo de las 20 y 30 pulverizaciones era muy similar durante los primeros puntos temporales en el perfil de liberación, lo que indica que para estos índices de liberación no es dependiente de la cantidad de formulación aplicada. Aplicar una cantidad mayor de pulverizaciones simplemente prolonga el tiempo durante el que se produce la difusión en estado estacionario que hace la medida del índice de difusión en equilibrio más sencilla.

EJEMPLO 6:**Comparación de la difusión de BDP a partir de una solución de 10% EtOH, HFA y una crema de BDP comercial equivalente:**

[0087] La composición de la formulación de PVP, 10% EtOH, BDP, HFA se muestra en la tabla 4:

TABLA 4: Composición de la formulación de 10% EtOH, BDP, HFA, PVP

Excipiente	Formulación	Descripción
PVP	2,46%	2,7%
BDP	0,09%	0,1%
EtOH	9,83%	-
HFA	87,62%	97,2%

[0088] Donde la "formulación" son los porcentajes reales de los excipientes en el depósito, y la "descripción" se utiliza para encontrar el nivel de saturación ilustrado en la figura 1.

[0089] La figura 5 es una comparación de la liberación de BDP a partir de un spray de MDA de 10% EtOH, BDP y una crema comercializada que contiene usando una membrana sintética (media $\pm$ desviación estándar, n=5).

[0090] Fueron necesarias cinco pulverizaciones del spray para alcanzar una concentración similar en la célula de Franz de un mL de crema de BDP. La cantidad media de BDP en la célula donante era de 210 μg para el spray y 222 μg para la crema. En cada uno de los puntos temporales tomados la cantidad de fármaco liberado a través de la membrana por el spray era significativamente mayor en comparación con la crema ($p < 0,05$, ANOVA). Además, el flujo de la crema de BDP era de 1,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y el flujo del spray de BDP era de 33,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Puesto que el spray libera el BDP a través de la membrana a una velocidad que es unas 20 veces más rápida que la de la crema esto implica que el spray sería mucho más eficiente en la administración de BDP en la piel en comparación con la preparación comercial.

EJEMPLO 7:

Los efectos de la concentración de EtOH en la solución de BDP, HFA, EtOH, PVP:

[0091] La tabla 5 y 6 describe las formulaciones que se usaron para comparar el efecto de EtOH en la liberación de BDP donde la "formulación" son los porcentajes reales de los excipientes en el depósito, y la "descripción" se utiliza para encontrar el nivel de saturación en las figuras 1 y 2 respectivamente:

TABLA 5: Composición de la formulación de 10% EtOH, BDP, HFA, PVP

Excipiente	Formulación	Descripción
PVP	1,85%	2,1%
BDP	1,02%	1,1 %
EtOH	10,31%	-
HFA	86,83%	96,8%

TABLA 6: Composición de la formulación de 20% EtOH, BDP, HFA, PVP

Excipiente	Formulación	Descripción
PVP	3,30%	4,2%
BDP	1,81%	2,3%
EtOH	20,60%	-
HFA	74,28%	93,5%

[0092] La figura 6 es una comparación de la liberación de BDP a través de una membrana sintética a partir de dos MDAs con diversas cantidades de etanol (media $\pm$ desviación estándar, n=5). La cantidad media de la formulación de 20% EtOH aplicada a las células de Franz fue 4735,2 μ g. La cantidad media de la formulación de 10% EtOH aplicada fue 4045,0 μ g. Sin embargo, como se representa en la figura 6 no hubo una diferencia significativa ($p > 0,05$, ANOVA) en la concentración de BDP liberado a partir de la formulación que contenía 10% EtOH en comparación con la formulación que contenía 20% EtOH. Esto indica que la solubilidad saturada del fármaco en el vehículo no tiene ningún efecto obvio en el flujo desde este tipo de formulación.

EJEMPLO 8:**Liberación de BMV a partir de una solución de HFA, EtOH, PVP en comparación con dos productos comerciales:**

[0093] El spray de 10% EtOH BMV (tabla 7) se comparó con dos productos comerciales que contenían BMV: una crema y una mousse. Fueron necesarias distintas cantidades de pulverizaciones del mismo spray para comparar estas dos formulaciones comerciales diferentes. La formulación utilizada para ambas comparaciones se muestra en la tabla 7, donde la "formulación" son los porcentajes reales de los excipientes en el depósito, y la "descripción" se utiliza para encontrar el nivel de saturación en la figura 3.

TABLA 7: Composición de la formulación de 10% EtOH, BMV, HFA, PVP

Excipiente	Formulación	Descripción
PVP	2,40%	2,7%
BMV	0,10%	0,1%
EtOH	9,26%	-
HFA	88,24%	97,2%

[0094] Fueron necesarias veinte pulverizaciones del spray para la comparación con la crema comercializada de BMV; se necesitaron cinco pulverizaciones para compararlo con la mousse comercializada de BMV.

[0095] La figura 7 es una comparación de la liberación de BMV a partir de un spray de BMV de 10% EtOH, BMV y una crema comercializada con BMV usando una membrana sintética (media $\pm$ desviación estándar, n=5).

[0096] La cantidad media de BMV en el spray aplicado en la célula de Franz fue 965 μg y la cantidad media de BMV en la crema fue 938 μg . En todos los puntos temporales se muestra en la figura 7 que el spray de HFA liberó una concentración significativamente mayor ($p < 0.05$, ANOVA) de BMV a través de la membrana sintética en comparación con la crema comercial. El flujo del spray de BMV era 158,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, mientras que el flujo de la crema comercializada de BMV era 8,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Por lo tanto, la formulación de HFA resultó de nuevo más de 15 veces más eficiente en la liberación de BMV a través de la membrana sintética en comparación con la crema comercial.

[0097] La figura 8 es una comparación de spray de BMV 10% EtOH y mousse de BMV de producto comercializado (media $\pm$ desviación estándar, n=5).

[0098] Las cinco pulverizaciones del spray de BMV resultaron en la aplicación de 250 μg a la célula de Franz. La depresión del "1 segundo" de la válvula de liberación de la dosis de mousse produjo una media de 240 μg de BMV. En todos los puntos temporales mostrados en la figura 9 el spray de HFA liberó una concentración significativamente mayor ($p < 0,05$) de BMV a través de la membrana sintética en comparación con la crema comercial.

[0099] El flujo del spray de BMV era 44,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y el flujo de la mousse de BMV era 14,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Por tanto, el spray de BMV estaba liberando el BMV a través de la membrana dos veces más rápido que la mousse pero con un 20% del contenido de EtOH.

EJEMPLO 9:

Los efectos de la adición de un plastificante de PVA a la solución de BDP, HFA, EtOH, PVP:

[0100] La liberación de BDP a partir de la solución PEG saturada del fármaco (tabla 8) se comparó con un MDA de 10% EtOH, HFA que contenía PVP, PVA 40% y BDP saturado hidrolizada (tabla 9).

TABLA 8: Composición de formulación saturada del fármaco:

Excipiente	Saturada (%)
PEG 400	92,04
BDP	7,96

TABLA 9: Composición de formulación de 10% EtOH, BDP, HFA, PVP y PVA 40% hidrolizada:

Componentes	Formulación (%)
PVP	1,3
BDP	0,9
EtOH	15,0
PVA	1,2
HFA	81,6

[0101] La figura 9 es una comparación de spray de MDA de PVA PVP 10% EtOH y una solución de PEG saturada del fármaco (media $\pm$ desviación estándar, n=5).

[0102] En ambos casos se aplicó una dosis "infinita" a la membrana sostenida en una célula de difusión y el índice de difusión de la solución de PEG saturada fue 89,11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (tomada de los primeros cinco puntos) en comparación con 503,10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (tomada de los cuatro primeros puntos de información).

EJEMPLO 10:

El flujo de un spray volátil saturado del fármaco frente al de un sistema subsaturado y saturado no volátil:

[0103] Las composiciones de las formulaciones utilizadas en este experimento se detallan en las tablas 10 y 11, donde la "formulación" son los porcentajes reales de los excipientes en el depósito, y la "descripción" se utiliza para encontrar el nivel de saturación ilustrado en las figuras 2 y 3.

TABLA 10: Composiciones de la formulación de spray novedoso subsaturado y supersaturado del fármaco:

Excipiente	Formulación volátil saturada (%)	Descripción volátil saturada (%)	Formulación subsaturada (%)	Descripción subsaturada (%)
PVP	2,46	2,7	3,2	4,03
BDP	0,09	0,1	0,2	0,20
EtOH	9,83	-	20,5	-
HFA	87,62	97,2	77,7	76,1

TABLA 11: Composición de formulación de la solución saturada del fármaco:

Excipiente	no volátil saturada (%)
PEG 400	92,04
BDP	7,96

[0104] La figura 10 es una comparación de formulaciones tópicas de BDP subsaturadas, saturadas y supersaturadas (media $\pm$ desviación estándar, $n=5$).

[0105] Tras 15 minutos cada una de las tres formulaciones permite la difusión de aproximadamente la misma cantidad de fármaco a través de la membrana. Sin embargo, tras 60 minutos el sistema volátil saturado ha permitido alrededor del doble de la cantidad de BDP a través de la membrana en comparación con las otras dos formulaciones.

[0106] El flujo de BDP a partir del sistema subsaturado se calculó en $63,62 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, el sistema saturado no volátil $89,10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y el sistema saturado volátil $206,08 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Por tanto, el índice de difusión de fármaco a partir de la formulación volátil saturada era mucho mayor que las formulaciones tópicas subsaturada y saturada no volátil. Esto indica la importancia de formular el MDA como un sistema saturado antes de la administración de la dosis.

EJEMPLO 11

Los efectos de la adición de un plastificante de PEG 400 a la solución de BDP, HFA, EtOH, PVP

[0107] Las formulaciones de las composiciones utilizadas en este experimento se detallan en las tablas 12 y 13, donde (según convenga) la "formulación" son los porcentajes reales de los excipientes en el depósito, y la "descripción" se utiliza para encontrar el nivel de saturación ilustrado en la figura 1.

TABLA 12: Composición de formulación volátil saturada del fármaco:

Excipiente	Formulación no plástica 10% EtOH (%)	Descripción no plástica 10% EtOH (%)	Formulación 5% PEG (%)
PVP	2,5	2,7	2,6
BDP	0,1	0,1	0,1
PEG 400	-	-	4,5
EtOH	9,7	-	9,1
HFA	87,7	97,2	83,7

TABLA 13: Composiciones de la formulación volátil saturada del fármaco y no volátil saturada del fármaco

Excipiente	Formulación 10% PEG (%)	PEG saturada (%)
PVP	3,0	-
BDP	0,1	7,96
PEG 400	10,1	92,04
EtOH	10,1	-
HFA	76,7	-

[0108] La figura 11 es una comparación de sprays de MDA tópicos de BDP saturados que contienen diversas proporciones de PVA y PVP con un sistema PEG saturado no volátil y un sistema de 10% EtOH sin PEG (media $\pm$ desviación estándar, n=5).

[0109] Tras 15 minutos cada una de las tres formulaciones permite la difusión de aproximadamente la misma cantidad de fármaco a través de la membrana. Sin embargo, tras 60 minutos el sistema volátil saturado sin un plastificante ha permitido alrededor del doble de la cantidad de BDP a través de la membrana en comparación con el sistema PEG saturado del fármaco. Añadiendo una cantidad creciente de PEG al etanol, los sistemas volátiles de PVP, BDP, HFA redujeron la velocidad a la que se difundía BDP a través de la membrana, pero también aumentó el tiempo de "agotamiento de la dosis" en el sistema, es decir, el flujo de fármaco permaneció constante (sin que el gráfico alcance una meseta) durante un periodo de tiempo más largo.

[0110] El flujo de BDP desde el sistema saturado no volátil fue 89,10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, de la formulación de 10% PEG fue 82,57 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, de la formulación de 5% PEG fue 155,17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y del sistema saturado volátil 230,44 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Por tanto, el índice de difusión del fármaco desde las formulaciones volátiles saturadas podía manipularse utilizando un plastificante. El tiempo del "agotamiento de dosis" fue > 4 h para el sistema

saturado no volátil, 4 h para el sistema de 10% PEG, 3 h para el sistema de 5% PEG y solo 2 h para el MDA sin plastificante (figura 11).

EJEMPLOS 12-20

MATERIALES Y MÉTODOS

5 [0111] Se usó lo siguiente en los ejemplos 12-20.

Materiales:

[0112]

	Materiales	Fuente
10	Acetonitrilo, grado HPLC	Rathburn, Alemania BDH Laboratories Supplies, Reino Unido
	Agua desionizada	Grifo de la vivienda
	Monohidrato de dipropionato de betametasona	Pharmaceutical Development Europe
	BP, micronizado	
15	Valerato de betametasona BP, micronizado > 99% de pureza	Symbiotec, India
	Polivinilpirrolidona K90 (Plasdone®K90), grado USP -	ISP, Suiza
	Copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit RSPO), grado Ph. Eur. y NF -	Degussa, Alemania
	Copovidona K-25-30 (Plasdone® S-630), grado USP y Ph. Eur.	ISP, Suiza
	Alcohol isopropílico	Fisher, Reino Unido
20	Etanol, 99,0-100,0% v/v	BDH Laboratories Supplies, Reino Unido
	Viales para HPLC de 2 mL y tapas	VWR, Reino Unido
	Depósitos metálicos	AstraZeneca, Reino Unido
	Válvulas para depósitos metálicos	Valois, Francia
	Parafilm	American National Can, EE.UU.
25	Depósito Schott	AstraZeneca, Reino Unido
	Válvulas de medición	Valois, Francia
	Jeringas de plástico de Plastipak	Becton Dickinson, Reino Unido
	Ácido clorhídrico	Sigma, Reino Unido
	Tubo de diálisis de acetato de celulosa regenerada (MWCO- 12-14.000 daltones)	Medicell International, Reino Unido
30	Hidrofluoroalcano (HFA) Solkane® 134a	Solvay, Reino Unido
	Brij 98	Sigma, Reino Unido

Métodos

Definición de un sistema supersaturado

[0113] Para mantener la proporción de polímero y fármaco constante y así aislar los efectos de la saturación del fármaco, se fijó la proporción de copovidona (el agente antinucleante) y BMV a una ratio de 2:1 mientras variaba el porcentaje de HFA. Se fabricó una serie de tres formulaciones (tabla 14) que siguen la línea de interconexión mostrada en la figura 12, se evaluó su precipitación y se prepararon para el estudio de liberación si se determinaba que eran monofásicas.

[0114] La figura 12 adjunta es un diagrama de fase ternaria de la formulación de BMV en diversas composiciones de excipiente. Se muestra el límite de fase entre los puntos "soluble" y "precipitado". Una línea de interconexión (más pronunciada, y empezando en el extremo inferior izquierdo) ilustra donde las formulaciones tendrán una concentración constante de copovidona:BMV, pero diferentes estados de saturación.

Tabla 14. Composición de las formulaciones de BMV usadas en el estudio de liberación. Real representa los pesos de los componentes pesados en la formulación, mientras que teórico representa la ratio teórica deseada y representada en un diagrama de fase ternaria.

Formulación	% real en formulaciones				% teórico (fase ternaria)		
	S-630 Copovidona	BMV	Etanol	HFA	S-630 Copovidona	BMV	HFA
1,00%BMV	2,000	1,000	10,000	87,000	2,222	1,111	96,667
0,50%BMV	1,000	0,500	10,000	88,500	1,111	0,556	98,333
0,13%BMV	0,025	0,013	10,000	89,963	0,028	0,014	99,958

[0115] Se preparó también una solución saturada de BMV en etanol añadiendo un exceso de BMV en un 100% etanol. Cualquier exceso de fármaco se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 μm y el filtrado resultante se usó como solución de BMV saturada en etanol.

[0116] Los experimentos de liberación se llevaron a cabo en células verticales de Franz, con un volumen medio del compartimento receptor de aproximadamente 11 mL. Como modelo de membrana sintética se usó un tubo de diálisis de acetato de celulosa regenerada empapado en H_2O desionizada durante hasta 1 h a 70 $^{\circ}\text{C}$ y después lavado con H_2O desionizada para eliminar cualquier impureza. Después, la membrana se cortó de forma que encajara en la célula de Franz con tijeras y se situó entre el compartimento donante y el receptor de la célula con una barra de agitación magnética

PTFE en la sección del receptor. Se fijó la célula usando Parafilm alrededor de las dos secciones para asegurar que no había fugas. A continuación, se invirtió la célula, relleniéndose inmediatamente con 20% etanol, 2% Brij 98 en solución salina fosfatada (PBS), y se situó en un baño de agua precalentado a 32 °C en una placa de agitación sumergida. Se dejó que este sistema se equilibrara durante aproximadamente 30 minutos. Para garantizar que no hubiera contaminación de las células, se tomó un punto temporal $t=0$ antes de ninguna aplicación de formulaciones. Las muestras de 0,5 mL se extrajeron del brazo de muestreo de la célula, se analizaron directamente mediante HPLC, y se sustituyeron con 0,5 mL de fluido del receptor mantenido previamente a la misma temperatura.

[0117] Las formulaciones de aerosol de dosis medida se prepararon en depósitos de vidrio recubierto de PET y engarzados con una válvula de dosis medida (que contenían un tubo de inmersión). Se realizaron diez accionamientos de cada depósito a desechar para cebar la boquilla para una aplicación precisa. Después se pesó el depósito. Se aplicaron cincuenta accionamientos al compartimento donante de cada célula y se volvió a pesar el depósito para determinar la cantidad de la formulación pulverizada. Se constituyó la solución de etanol saturada y se situó 1 ml en el compartimento donante de las células de Franz. Se dejaron todas las células de Franz sin ocluir en el estudio.

Estudios sobre la estabilidad del fármaco

[0118] Se acidificó etanol mediante la adición a gotas de ácido clorhídrico HCl, 1M) hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 3,5. Las formulaciones se prepararon pesando de forma consecutiva el BMV, seguido de los excipientes y etanol en cada depósito. Se agitaron los depósitos durante 16 h antes de la adición de HFA (tabla 15). Se almacenaron las formulaciones a 25 °C y se retiraron las muestras en $t=0$ y $t=4$ semanas usando un dispositivo interno. La concentración de fármaco en cada una de los preparados se evalúa mediante de extracción en etanol antes del ensayo mediante HPLC. La concentración de fármaco se comparó a la concentración teórica liberada por una formulación homogénea para calcular el % relativo de fármaco en las formulaciones.

Tabla 15- Composiciones de las formulaciones para evaluar la estabilidad de las formulaciones de aerosol de dosis medida. BMV -valerato de betametasona, IPA - alcohol isopropílico, HFA.

Formulación	BMV	IPA	Etanol pH 3,5	Copovidona S-630	HFA
BMV con etanol	0,05%		10,00%		89,95 %
BMV con IPA	0,05%	10,00%	-	3,00%	86,96%
BMV con etanol acidificado	0,05%	-	10,00%	3,00%	86,95%

Construcción de diagrama de fase de BMV

[0119] Se prepararon las formulaciones mediante pesaje consecutivo del fármaco seguido de los excipientes restantes en un depósito de 10 mL recubierto de vidrio PET. Se añadió una barra de agitación magnética y se engarzaron las formulaciones con una válvula de 100 µL. Las formulaciones se dejaron agitar aproximadamente durante 16 h a temperatura ambiente antes de la adición de HFA; y después se agitaron durante otras 8 h antes de la evaluación de solubilidad visual.

El efecto del polímero en el índice de liberación de dipropionato de betametasona

[0120] Se prepararon las formulaciones pesando consecutivamente el dipropionato de betametasona (BMDP), excipiente(s) y etanol en un depósito de vidrio recubierto de PET de 10 mL. Se añadió un seguidor magnético revestido de PFTE a cada depósito y se selló con una válvula de tapa prensada. Se permitió que el BMDP y el excipiente hidrataran en el etanol mientras se agitaba enérgicamente en un agitador de sobremesa a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 h. Tras esto, se añadió la cantidad necesaria de HFA y las formulaciones se dejaron agitar durante otra hora (tabla 16).

Tabla 16. Composición de las formulaciones preparadas para evaluar el efecto del tipo de polímero en el índice de liberación de dipropionato de betametasona a partir de la formulación supersaturada.

Formulación	% Excipiente/activo					
	BMDP	PVP K90	Copovidona S-630	Eudragit RSPO	Etanol	HFA
Spray X	0,050	2,208			8,00	89,742
Spray Y	0,050	-	2,304	-	4,000	93,646
Spray Z	0,050	1,434	-	1,434	7,500	89,583

El producto comercial seleccionado como comparador (control) para los estudios de liberación fue Diprosone® crema, (0,064% p/p, equivalente al 0,05% p/p betametasona).

[0121] El fluido del receptor se preparó disolviendo una cantidad conocida de Brij 98 en PBS seguido de la adición de etanol. La composición final del fluido del receptor era 2% Brij 98, 78% PBS y 20% etanol. Se montó una membrana sintética (membrana de acetato de celulosa regenerada con valor de corte de peso molecular de 12-14.000 Da) entre los compartimentos donante y receptor de una célula de Franz. Se utilizaron células de Franz calibradas de forma individual, donde cada célula tiene un área de superficie media y volumen de aproximadamente 2 cm² y 11 mL, respectivamente. Antes del uso, se calentó la membrana a 60°C en agua desionizada durante 1 h y se lavó con agua desionizada antes de montarla en la célula de Franz. Se rellenaron las células de Franz con fluido del receptor y se agitaron de forma continua usando seguidores magnéticos revestidos de PTFE impulsados por una placa de agitación magnética sumergida y se mantuvieron a 32°C. Se aplicó la cantidad necesaria de formulación (aerosol de dosis medida o control) al compartimento donante como se ha descrito. Tras la aplicación de las formulaciones, el fluido del receptor (500 µL) se eliminó del brazo de muestreo en cada uno de los puntos temporales de muestreo y se analizó mediante HPLC. Después de que se sacara cada muestra, se sustituía un volumen igual de fluido del receptor precalentado (32°C). Los puntos temporales determinados fueron 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 3; 4 y 5 h. Se llevaron a cabo de cuatro a cinco repeticiones para cada una de las formulaciones.

[0122] Se añadió a cada cámara donante de la célula de Franz un total de 50 accionamientos de cada una de las formulaciones de aerosol de dosis medida. El peso de la crema Diprosone® añadida era tal que la cantidad de BMDP añadida era idéntica a la cantidad de BMDP de 50 accionamientos de las formulaciones de spray.

Caracterización de la película

[0123] Las formulaciones se prepararon mediante la adición de la cantidad requerida de etanol, (20% p/p), agente activo (BDP 1,76%) y agentes antinucleantes/plastificantes (PVP K90 1,76% p/p) en un depósito de vidrio recubierto de PET. Se insertó un agitador magnético en el depósito y se engarzó el depósito/válvula. Se dejó agitar el contenido del depósito durante la noche a temperatura ambiente para garantizar la completa hidratación de los agentes antinucleantes/plastificantes. Tras esto, se añadió HFA 134a (76,48% p/p) en el depósito engarzado y se dejó que se mezclara durante 8 h.

[0124] Se fijó un trozo de papel de filtro en una posición vertical. Se colocó una regla

de forma perpendicular al lado plano del papel de filtro y se consideró así el papel de filtro como 0 mm. Se situó la formulación a una distancia establecida del papel de filtro con las accionador orientado hacia el papel. Se usó una mano para mantener el depósito de formulación firme sobre el banco, mientras la otra accionaba la dosis. Tras pulverizar un número predeterminado de accionamientos, se quitó rápidamente el papel de filtro, se situó en el banco, y se marcó el contorno de la mancha húmeda de la película con un bolígrafo de tinta indeleble antes de que se produjera la evaporación. A continuación, éste se etiquetó y se dejó secar. Se fotocopió la imagen para medir los diámetros y se guardaron las imágenes originales en papel de filtro por separado. Se utilizó un accionador fresco para cada prueba y se pesó antes y después de accionarse. Se utilizó la discrepancia en los pesos para representar la formulación que se había adherido al accionador tras ser accionada desde el depósito.

[0125] Se utilizaron tres índices para evaluar la forma de la película. El diámetro más corto ($D_{\min}$) y el diámetro más largo ($D_{\max}$) se midieron a mano en incrementos de mm. Se utilizó la media de estas dos medidas (D_{mean}) para calcular el área considerando un círculo perfecto (ecuación 1).

$$Area = \pi \left(\frac{D_{\text{mean}}}{2} \right)^2$$

Ecuación 1

Permeación de la piel humana

[0126] Se prepararon las formulaciones mediante la adición de la cantidad requerida de etanol, agentes activos y agentes antinucleantes/plastificantes en depósitos de vidrio recubierto de PET transparentes (tabla 17). Se insertó un agitador magnético en el depósito y se engarzó el depósito/válvula. Se dejó que los contenidos del depósito se agitaran durante la noche a temperatura ambiente para garantizar la completa hidratación de los agentes antinucleantes/plastificantes. Tras esto, en caso de proceder, se añadió HFA 134a al depósito engarzado y se dejó que los contenidos se mezclaran durante 8 h.

Tabla 17. Composición de las formulaciones preparadas para su aplicación en los estudios de permeación de la piel

Formulación	% Excipiente/activo			
	BMV	PVP K90	Etanol	HFA
MDA	0,09	2,61	10,0	87,3
Gel	0,7	20,6	78,7	-

[0127] Se aisló el estrato córneo a partir de una muestra de piel humana congelada usando el protocolo estándar. La piel preparada se montó sobre un soporte de filtro y se situó en la sección del receptor de una célula de Franz vertical. Después se fijó el compartimento donante en la parte superior del compartimento receptor y se fijó utilizando Parafilm. Se añadieron una pulga magnética y fluido del receptor regulado por termostato (90:10 tampón de acetato pH: 4,5: EtOH) a cada célula de Franz. Se situaron las células en un baño a 37 °C y se dejaron equilibrar y tras unas horas se tomó una muestra en blanco de cada célula. Se determinó la integridad de cada célula mediante inversión y se aplicó una cantidad apropiada de formulación a la cámara donante de la célula de Franz. En los puntos temporales adecuados, se tomó una muestra de 200 µL con una jeringa (1 mL). Se mantuvieron las muestras a temperatura ambiente hasta el análisis de HPLC. El BMV mostró ser estable en el sistema durante un periodo de hasta 72 horas tanto a 4 °C como a 37 °C.

EJEMPLO 12 - Definición de un sistema supersaturado

[0128] La liberación de BMV a lo largo de un periodo de 24 h a través de la membrana de celulosa regenerada porosa demostró que la concentración de fármaco en las formulaciones tiene un efecto pronunciado tanto en la cantidad total de BMV liberado como en la velocidad a la que éste es liberado (figura 13). La figura 13 muestra la cantidad acumulada media de BMV liberada por unidad de área µg/cm²) a lo largo de t=0,25 - 24 h de todas las formulaciones estudiadas, media ± SE (n=3-5). Se descubrió que la cantidad acumulada media de BMV liberado tras 24 h a partir de una formulación de 0,013% BMV, 0,500% y 1,00% BMV era 35,11± 8,94 µg/cm², 165,67 ± 57,06 µg/cm² y 208,99 ± 127,47 µg/cm², respectivamente. La liberación del índice en estado estacionario correspondiente se descubrió que aumentaba de 18,49 ± 2,68, a 42,20 ± 14,52, a 60,10 ± 6,15 µg/cm² para las formulaciones de 0,013%, 0,500% y 1,00% BMV respectivamente (tabla 18).

[0129] Según la ley de difusión de Fick, la velocidad a la que pasa un compuesto de un vehículo a otro a través de una membrana simple no está directamente relacionada con su concentración, sino con la actividad termodinámica del compuesto en el vehículo a partir del cual se difunde. La actividad termodinámica de un compuesto en una solución es proporcional a su grado de saturación. La actividad termodinámica máxima de un compuesto en un solvente dado es 1 y ésta se logra saturando el solvente con el compuesto, es decir, disolviendo la cantidad máxima en el solvente. En este ejemplo, la velocidad a la que el BMV se difunde a través de la membrana cuando está saturado en el etanol era de 23,87 ± 10,81 µg/cm² y esto representa el índice de difusión de BMV cuando se encuentra saturado, es decir, a una actividad

termodinámica de 1. Sorprendentemente, cuando se aplicó el BMV a la membrana usando la formulación de spray novedosa en una concentración saturada (1,00% BMV) el índice de liberación (los gradientes iniciales mostrados en la figura 13a) fue 2,5 veces mayor que la solución de etanol saturada. Cuando se aplicó usando 0,500% BMV y 0,013% BMV, el índice de liberación inicial no era diferente de forma significativa ($p < 0,05$, ANOVA) en comparación con el sistema de etanol. Estos resultados muestran que el BMV se encuentra presente como un sistema supersaturado x 2,5 en la membrana tras la aplicación de una formulación inicialmente saturada. Cuando el BMV se formuló al 10-50% de su concentración totalmente saturada, generó una solución saturada cuando al aplicarlo a la membrana liberó el fármaco a un índice equivalente al de la solución de etanol saturada.

[0130] El drástico aumento en flujo de las formulaciones novedosas parece ser el resultado de la interacción entre el solvente de HFA y el cosolvente que se evaporan de forma instantánea que genera una formulación altamente supersaturada en la superficie de la membrana. Este efecto sucede cuando el fármaco se incluye a $> 50\%$ de su concentración saturada total en la mezcla de HFA/etanol. La capacidad de este método de formulación novedosa de almacenarse como sistemas saturados antes de su aplicación y generar un estado altamente saturado en su aplicación resulta muy ventajoso para la administración tópica del fármaco.

Tabla 18. Resumen del flujo en estado estacionario de las formulaciones que contienen concentraciones equivalente de etanol y copovidona, pero concentraciones variables de HFA y 0,013%, 0,500%, 1,00% BMV. El control era un BMV saturado en solución de etanol.

Formulación	flujo en estado estacionario, media $\pm$ SE (n=3-5)
	t= 0 hasta 0,75 h
0,013% BMV (n=5)	18,49 $\pm$ 2,68
0,500% BMV (n=4)	42,20 $\pm$ 14,52
1,00% BMV (n=3)	60,10 $\pm$ 6,15
BMV en etanol saturado (n=4)	23,87 $\pm$ 10,81

EJEMPLO 13 - Estabilidad del fármaco en un aerosol de dosis medida supersaturado

[0131] Con el almacenamiento en una mezcla de etanol/HFA durante cuatro semanas, pareció perderse una proporción significativa del BMV incluido originalmente, presumiblemente debido a la degradación química (tabla 19). Sin embargo, cuando se usó etanol acidificado como el cosolvente en la formulación, no hubo una diferencia significativa ($p < 0,05$, ANOVA) en el BMV recuperado de las formulaciones tras 4 semanas en comparación con el del inicio del estudio. La inclusión del fármaco en una mezcla de HFA/alcohol isopropílico llevó a una pequeña reducción, pero significativa ($p > 0,05$, ANOVA) en la concentración relativa de BMV.

Tabla 19. Resumen de las concentraciones relativas de BMV en la formulación de spray novedosa tras 4 semanas de almacenamiento a temperatura ambiente utilizando etanol (BMV Cont), alcohol isopropílico (BMVIPA) y etanol acidificado (BMVeth 3,5) $n=3$ media $\pm$ SD.

Formulación	Concentración relativa de fármaco 0 semanas (%)	Concentración relativa de fármaco 4 semanas (%)
BMV Cont	77,66 $\pm$ 3,62	63,39 $\pm$ 6,09
BMVIPA	95,59 $\pm$ 1,41	92,57 $\pm$ 1,14
BMVeth3,5	98,45 $\pm$ 1,67	93,64 $\pm$ 5,54

EJEMPLO 14 - La producción de un aerosol de dosis medida de ácido salicílico saturado.

[0132] La figura 14 es un diagrama de fase ternaria de 2% ácido salicílico en diversas composiciones de excipiente. Se solubilizó el ácido salicílico en una mezcla de etanol, hidrofluoroalcano con copovidona S-630. El diagrama ternario indica que fue posible formar un sistema saturado con 2% ácido salicílico y 83% HFA simplemente variando el nivel de etanol en la formulación (figura 14).

EJEMPLO 15 - El efecto del polímero en el índice de liberación de dipropionato de beclometasona

[0133] La figura 1 muestra la cantidad acumulada media de BMDP liberada por unidad de área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) a lo largo de $t=0,25 - 5$ h desde tres formulaciones de spray novedosas que contienen polivinilpirrolidona (Spray X, PVP K90), copovidona (Spray Y) y de Eudragit y PVP (Spray Z) en comparación con diprosone de comparación comercial, media $\pm$ SE ($n=3-5$). Independientemente de si se usó polivinilpirrolidona (Spray X, PVP K90) o copovidona (Spray Y) en las formulaciones de spray saturadas,

éstas generaron un índice de liberación de BMDP muy similar durante el periodo de 5 h (figura 15). Sin embargo, la cantidad acumulada de BMDP liberada tras 5 h del Spray Z (Eudragit y PVP) era significativamente menor ($p < 0,05$, ANOVA) a $0,949 \pm 0,176 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

- 5 **[0134]** Todas las formulaciones de spray novedosas probadas mostraron una liberación significativamente más alta ($p < 0,05$, ANOVA) del BDP en comparación con la crema comercial (Diprosone) donde se determinó que la cantidad acumulada de BDP liberada tras 5 h fue $0,062 \pm 0,011 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

10 **EJEMPLO 16 - La producción de un aerosol de dosis medida de peróxido de benzoilo saturado.**

- [0135]** La figura 16 es un diagrama de fase ternaria de peróxido de benzoilo en diversas composiciones de excipiente. Se solubilizó el peróxido de benzoilo (BPO) en una mezcla de etanol, hidrofluoroalcano con PVP K90. El diagrama ternario indica que se pudo formar un sistema saturado con 1% BPO y 98% HFA utilizando 10% etanol en la formulación (figura 16).

EJEMPLO 17 - Efecto de la distancia de pulverización en la formación de la película

- [0136]** Para evaluar el efecto que la distancia entre la formulación y el lugar de deposición deseado de la película tiene en sus características, se accionó una sola pulverización de la formulación de sprays a diferentes distancias determinadas de la superficie diana (figura 17).

[0137] La figura 17 muestra el efecto en el área de la película variando la distancia de la formulación desde el papel de filtro. Los datos se derivan de un solo accionamiento de la formulación de 20% EtOH 1:1 PVP K90: BDP, media $\pm$ sd (n=4)

- 25 **[0138]** Se observó un descenso general en el área de la película a medida que la distancia entre la formulación y el papel de filtro aumentaba. La reducción en variabilidad de la película a medida que la distancia de pulverización aumenta sugirió que la distancia óptima era aproximadamente > 6 cm.

30 **EJEMPLO 18 - Efecto del número de pulverizaciones en la formación de la película**

[0139] El área de la película generada por la formulación de spray novedosa aumentó a medida que aumentaban el número de accionamientos (figura 18). La variabilidad de la dosificación también disminuía a medida que aumentaba el número de accionamientos.

- 35 **[0140]** La figura 18 muestra el efecto en el área de la película con el aumento en el número de accionamientos de formulación. La distancia de la formulación desde el

papel de filtro se mantuvo constante a 4 cm y se usó la formulación de 20% EtOH 1:1 PVP K90: BDP, media $\pm$ SD (n=4)

[0141] La reducción en variabilidad de la película a medida que el número de accionamientos aumentaba sugirió que el número óptimo de accionamientos era 2 o más.

EJEMPLO 19 - Permeación del fármaco a través de la piel humana.

[0142] La cantidad de BDP que permeó a través del estrato córneo humano fue significativamente superior ($p < 0,05$, ANOVA) utilizando la formulación de spray novedosa tras 5 h en comparación con el gel (figura 19). Aunque la formulación en gel continuó liberando tras 5 h la formulación novedosa no lo hizo y la concentración de fármaco en el fluido del receptor permaneció constante.

[0143] La figura 19 muestra la cantidad acumulada media de BMV que permea a través del estrato córneo por unidad de área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) durante $t=0,25 - 7$ h a partir de una formulación de spray novedosa (MDA) en comparación con un gel (gel de BMV) que comprende excipientes similares excepto por la inclusión de propelente hidrofluoroalcano, media $\pm$ SE (n=6-8).

[0144] La diferencia entre la difusión de BMV a partir del gel y las formulaciones de spray mostró que la inclusión del HFA en la formulación del spray novedoso es fundamental para permitir una permeación mejorada del agente activo en la piel.

EJEMPLO 20 - Ejemplos de formulaciones

[0145]

Tabla 20. Formulaciones de placebo

Formulación	Composición (teórica) %							
	PVP K90	PVA 40% hidrolizado	Eudragit RSPO	Copovidona S-630	Poloxamer 407	H2O	Etanol	HFA
7	1,000%	-	-	-	-	-	10,000%	89,000%
18	2,610%	-	-	-	-	-	20,000%	77,390%
20	0,468%	-	-	0,467	-	-	15,000%	84,065%
22	-	-	-	2,000	-	-	10,000%	88,000%
27	0,468%	0,467	-	-	-	0,50%	15,000%	83,865%
29	0,468%	0,467	-	-	-	1,00%	15,000%	83,065%
36	0,500%	-	0,500%	-	-	-	10,000%	89,000%
39	0,500%	-	-	-	0,500%	-	10,000%	89,000%

Tabla 21. Composición de formulaciones MedSpray de BMV propuesta para estudios de estabilidad

Formulación	Composición (teórica) %						
	BMV	Copovidona-S630	PVP K90	Eudragit RSPO	Etanol	IPA	HFA
F7 v26	0,0294	-	1,7995	-	8,7974	-	89,3737
F22 v41	0,0294	1,1247	-	-	4,9485	-	93,8974
F36 v26	0,0294	-	1,5183	1,5183	8,7974	-	88,1366
F22 IPA v34	0,0294	1,3496	-	-	-	6,5981	92,0229

Tabla 22. Composición de formulaciones de Spray para estudios de estabilidad

Formulación	Composición (teórica) %					
	SA	PVP K25	Eudragit RSPO	Copovidona-S-630	Etanol	HFA
F 14 ai	2,000	-	1,764	-	9,702	86,534
F 22 at	2,000	-	-	2,558	15,631	79,811
F 57 ab	2,000	1,985	-	-	19,404	76,612
F 58 ad	2,000	1,294	1,294	-	19,404	76,009

Tabla 23. Formulaciones de Spray de BDP para estudios de liberación

Formulación	Composición (teórica) %					
	BDP	PVP K90	Copovidona S-630	Eudragit RSPO	Etanol	HFA
F7 BDP	0,050	2,208	-	-	8,500	89,242
F22 BDP	0,050	-	1,920	-	4,00	94,03
F36 BDP	0,050	1,340	-	1,340	8,000	89,270

Referencias

[0146]

Hadgraft, J., 2004. Skin deep. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58, 291-299.

Moser, K., Kriwet, K., Froehlich, C., Kalia, Y.N., Guy, R.H., 2001 a. Supersaturation: Enhancement of skin penetration and permeation of a lipophilic drug. Pharm. Res., 18, 1006-1011.

Moser, K., Kriwet, K., Froehlich, C., Naik, A., Kalia, Y.N., Guy, R.H., 2001b. Permeation enhancement of a highly lipophilic drug using supersaturated systems. J. Pharm. Sci., 90, 607-616.

Moser, K., Kriwet, K., Kalia, Y.N., Guy, R.H., 2001c. Stabilization of supersaturated solutions of a lipophilic drug for dermal delivery. *Int. J. Pharm.*, 224, 169-176.

Ranade, V.V., 1995. *Drug Delivery Systems*. CRC Press, New York, pp. 177-208.

Thomas, B.J., Finnin, B.C., 2004. The transdermal revolution. *Drug Discovery Today*, 9, 697-703.

Ting, W.W., Vest, C.D., Sontheimer, R.D., 2004. Review of traditional and novel modalities that enhance the permeability of local therapeutics across the Stratum corneum. *Int. J. Dermatol.*, 43, 538-547.

Vervaet, C., Byron, P.R., 1999. Drug-surfactant-propellant interactions in HFA-formulations. *Int. J. Pharm.*, 186, 13-30.

Yong-Hong Liao. *Studies on the Stabilisation and Formulation of Proteins for Airway Delivery*. 2002.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica capaz de formar una película en su administración tópica, comprendiendo dicha formulación una preparación de un producto farmacéutico, un solvente para el mismo, un agente formador de una película, y un propelente, donde la formulación es monofásica y el producto farmacéutico está presente en al menos un 80% de saturación, en las condiciones de uso.
2. Una formulación según la reivindicación 1, en la que el producto farmacéutico está presente en al menos un 90% de saturación.
3. Una formulación según la reivindicación 2, en la que el producto farmacéutico está presente en al menos un 95% de saturación.
4. Una formulación según la reivindicación 3, en la que el producto farmacéutico está presente en, o cerca de, el 100% de saturación.
5. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un agente antinucleante.
6. Una formulación según la reivindicación 5, en la que el agente antinucleante se selecciona del grupo compuesto por: PVA, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ésteres de glicol, ácido poliacrílico y derivados de los mismos.
7. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el producto farmacéutico se selecciona del grupo compuesto por: antipruriginosos locales; anestésicos locales; antihistamínicos; corticosteroides; preparados tópicos para la psoriasis; preparados tópicos para el acné; antibacterianos tópicos para el acné; fármacos dermatológicos; retinoides tópicos y preparados relacionados para el acné; otros preparados tópicos para el acné; antibacterianos tópicos; antifúngicos tópicos; preparados antivirales; preparados para cortes menores y abrasiones; preparados circulatorios tópicos; antitranspirantes heparinoides; antiinflamatorios no esteroideos; tratamientos de la queratosis actínica; capsaicina; y combinaciones de los mismos.
8. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su aplicación a una superficie de cuerpo seleccionada entre: piel, uña, heridas, mucosa oral, vagina, recto, ano, nariz y dientes.
9. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente formador de una película se selecciona del grupo compuesto por polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polímeros acrílicos, copolímeros acrílicos, polímeros de metacrilato, copolímeros de metacrilato, poli(acetato de vinilo), polímeros

a base de celulosa y copolímeros a base de celulosa.

10. Una formulación según la reivindicación 9, en la que el componente formador de una película es PVP.

11. Una formulación según la reivindicación 9, en la que el componente formador de una película es PVA.

12. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente formador de una película es tal que la formulación es capaz de formar un hidrogel en la piel.

13. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente formador de una película está presente en una cantidad de entre 0,1 y 40% p/p ambos incluidos.

14. Una formulación según la reivindicación 13, en la que el agente formador de una película está presente en una cantidad de entre 0,1 y 10% p/p ambos incluidos.

15. Una formulación según la reivindicación 13, en la que el agente formador de una película está presente en una cantidad de entre 0,1 y 4% p/p ambos incluidos.

16. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un plastificante.

17. Una formulación según la reivindicación 16, en la que el plastificante es seleccionado del grupo compuesto por: agua, glicerol, polietilenglicol, ácido oléico, ácido cítrico, ésteres de fosfato, ésteres de ácidos grasos, derivados del glicol, hidrocarburos y derivados de hidrocarburos, poliésteres de ácido adípico/butanediol, aceites de soja epoxidados, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ésteres del ácido nítrico, aceite de ricino, triacetina, parafinas cloradas, y mezclas de los mismos.

18. Una formulación según la reivindicación 16 ó 17, en la que el plastificante está presente en una cantidad de entre 0,1 y 40% p/p ambos incluidos.

19. Una formulación según la reivindicación 16 ó 17, en la que el plastificante está presente en una cantidad de entre 0,1 y 10% p/p ambos incluidos.

20. Una formulación según la reivindicación 16 ó 17, en la que el plastificante está presente en una cantidad de entre 0,1 y 4% p/p ambos incluidos.

21. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el propelente es uno o más hidrofluoroalcanos.

22. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el solvente se selecciona del grupo compuesto por: agua, ciclometicona, alcohol bencílico, propilenglicol, polietilenglicol, carbonato de propileno, etanol, sulfóxido de dimetilo, glicerina, alcohol isopropílico, miristato isopropílico, ácido oléico, y mezclas de

los mismos.

23. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el solvente está presente en una cantidad de hasta el 40%.

24. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el solvente se selecciona del grupo compuesto por: etanol y alcohol isopropílico.

25. Una formulación según la reivindicación 24, en la que el solvente es etanol en una cantidad no superior al 15% p/p.

26. Una formulación según la reivindicación 24, en la que la cantidad de etanol no es superior del 10% p/p.

27. Una formulación según la reivindicación 22, en la que el solvente comprende alcohol bencílico en una cantidad de hasta el 2,5% p/p.

28. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un pH ajustado para potenciar la estabilidad del producto farmacéutico.

29. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un plastificante seleccionado del grupo compuesto por: polietilenglicol, Eudragit, polivinilpirrolidona, y combinaciones de los mismos.

30. Una formulación según la reivindicación 30, que comprende entre un 1 y un 5% p/p ambos incluidos de polietilenglicol.

31. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la naturaleza y concentración del componente formador de una película se seleccionan de manera que se forma la película sustancialmente en ausencia del propelente y tras la evaporación de parte del solvente.

32. Un dispensador de aerosol que comprende un depósito de una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

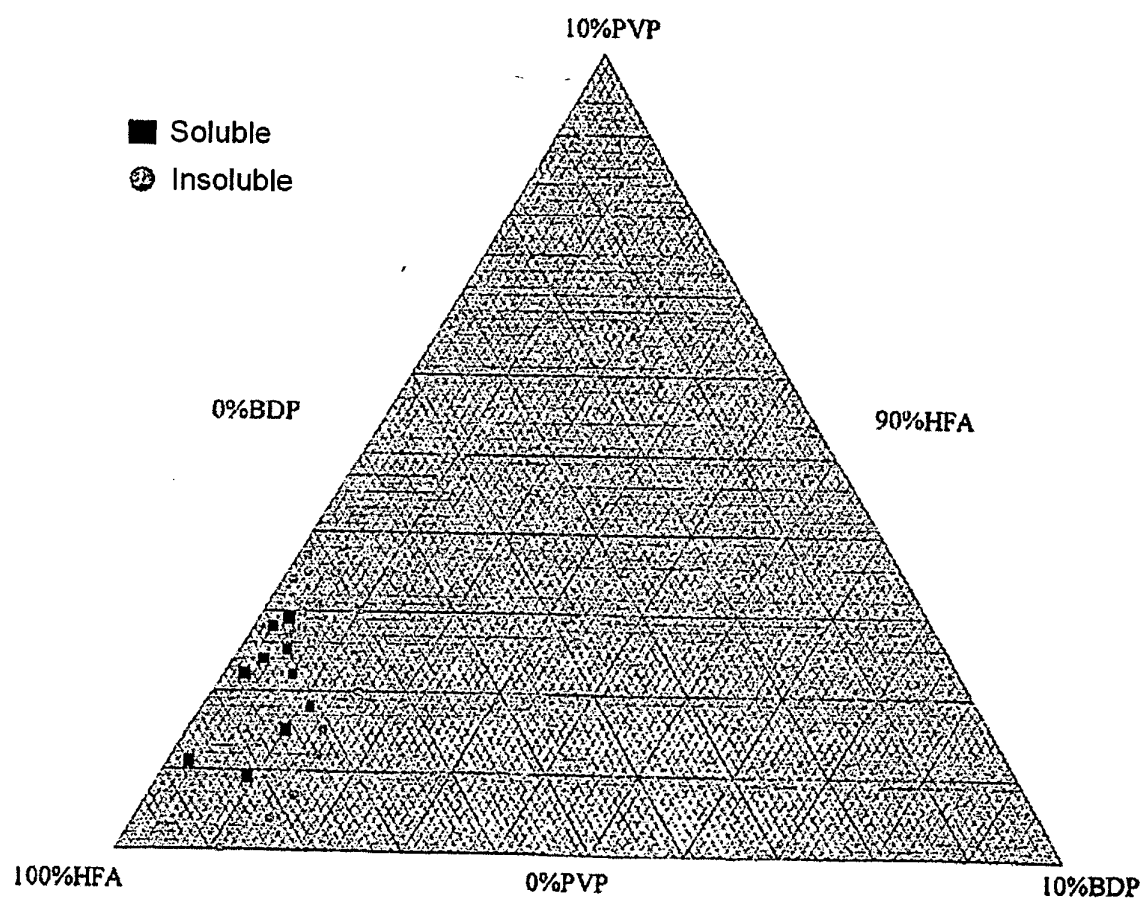


Fig.1

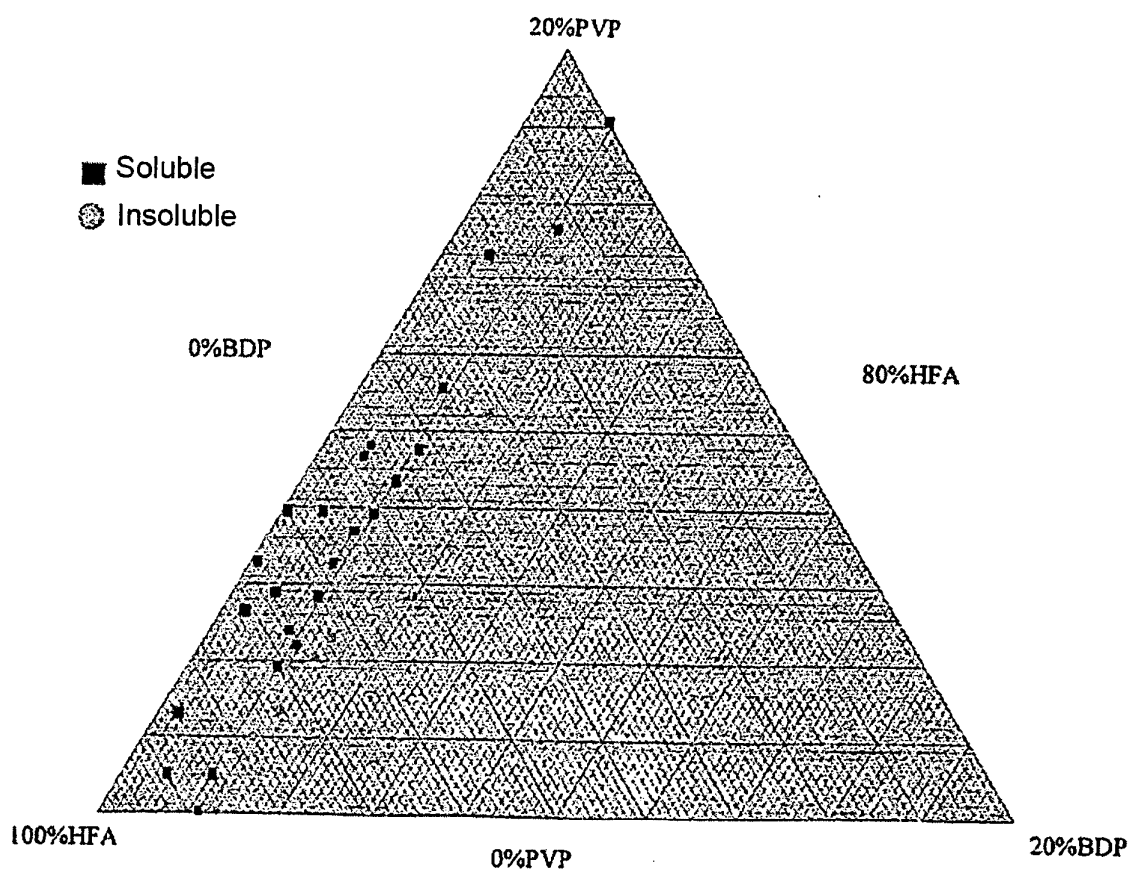


Fig.2

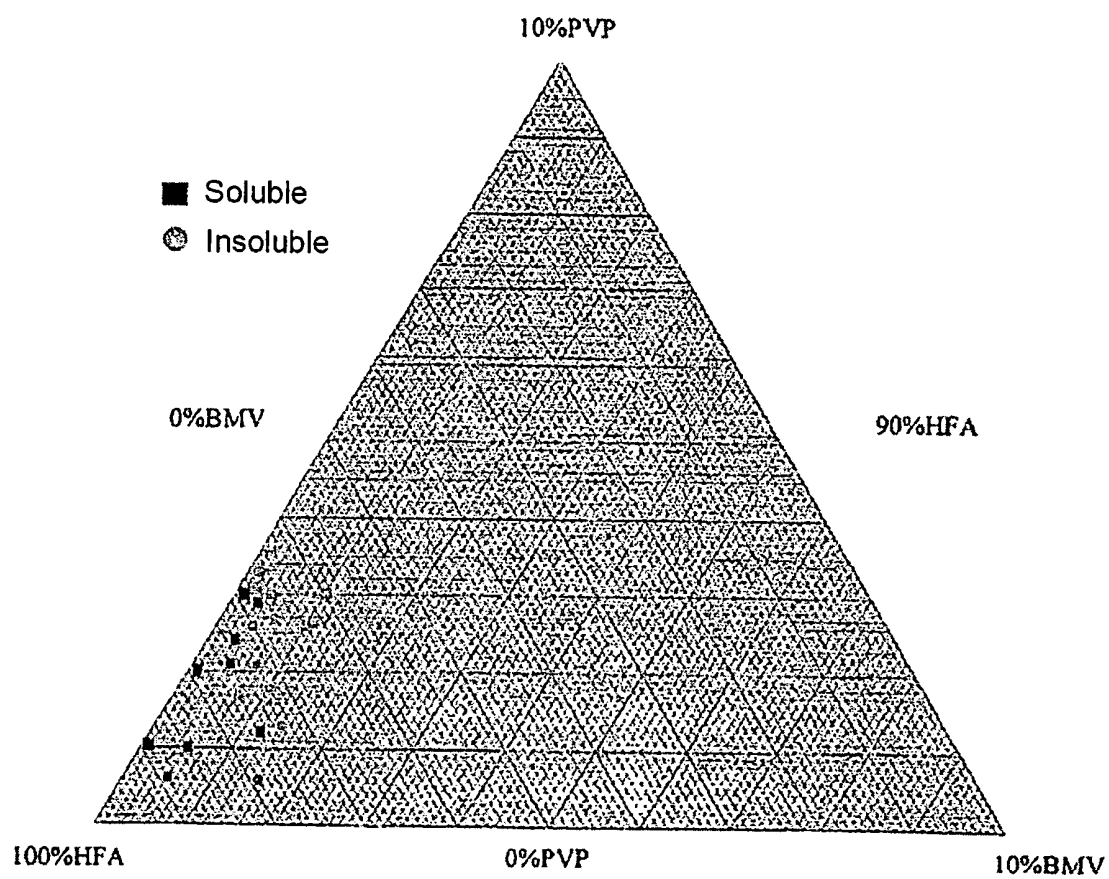


Fig.3

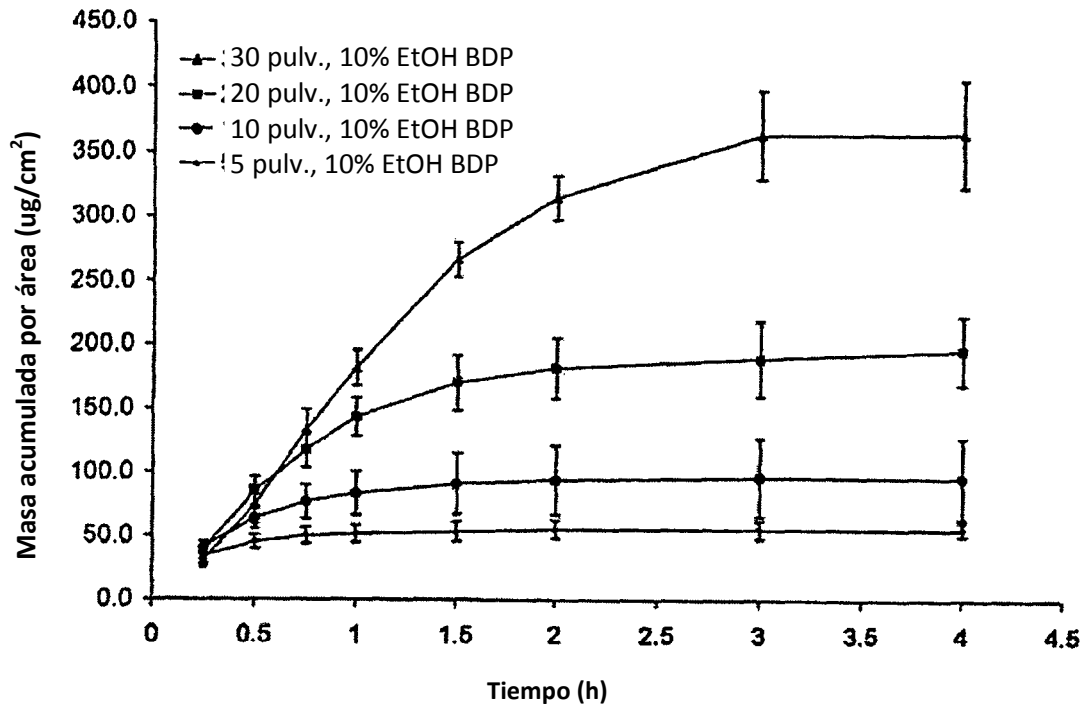


Fig.4

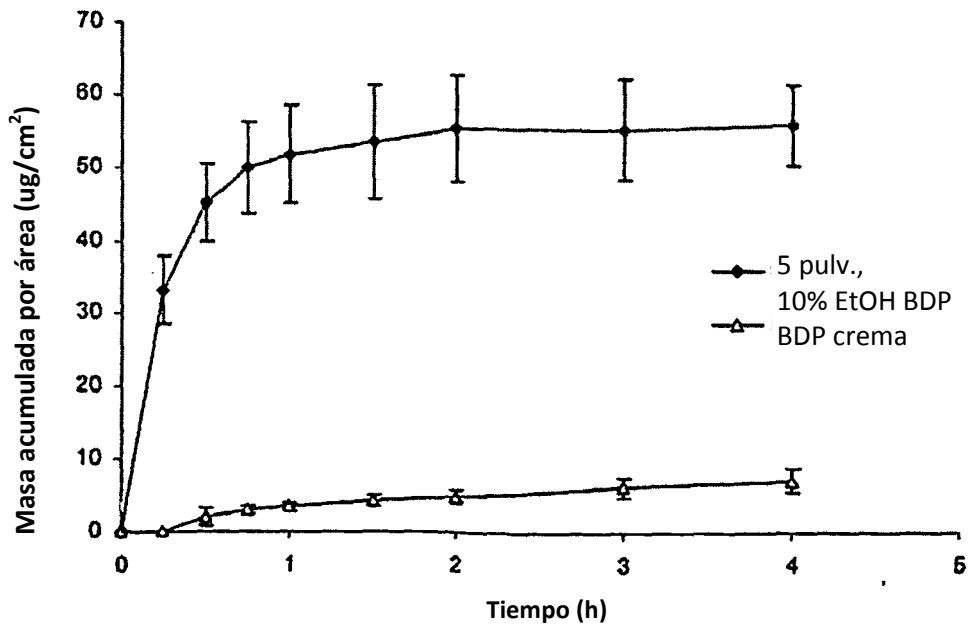


Fig.5

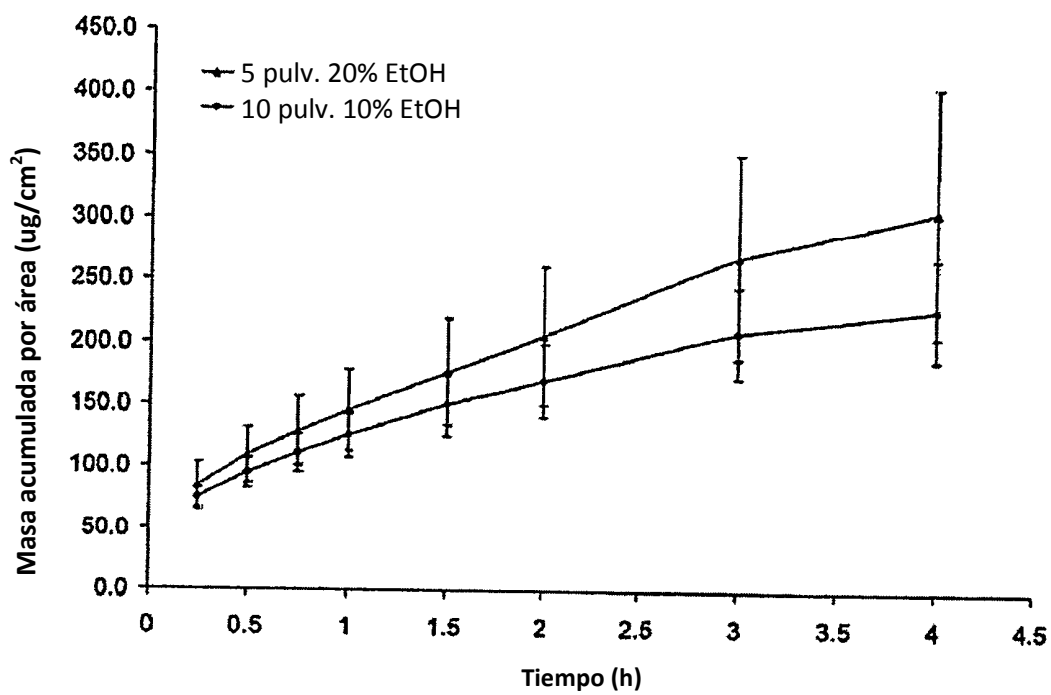


Fig.6

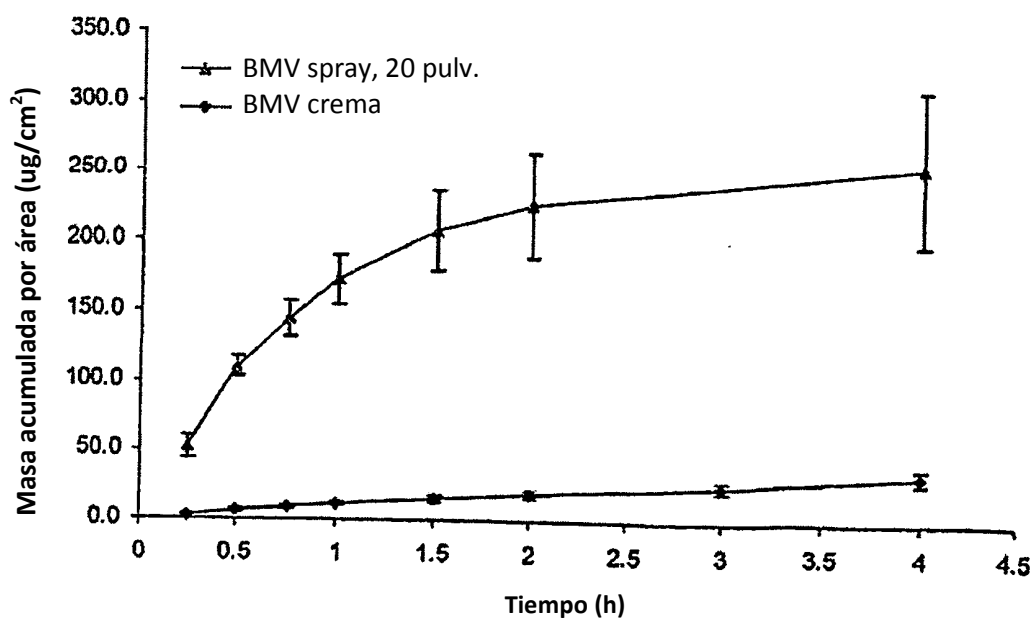


Fig.7

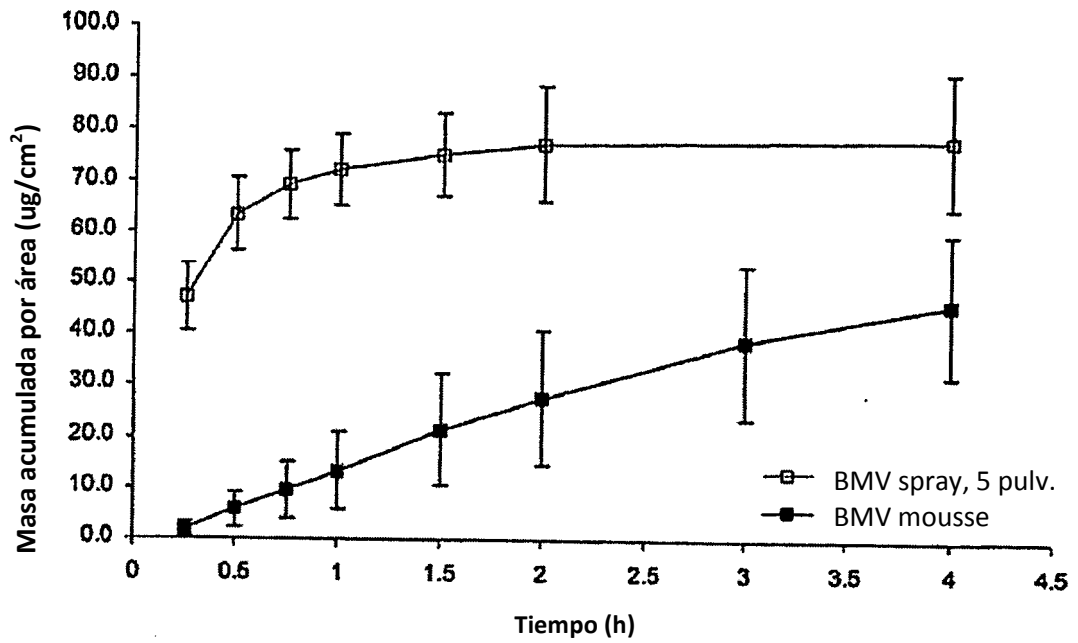


Fig.8

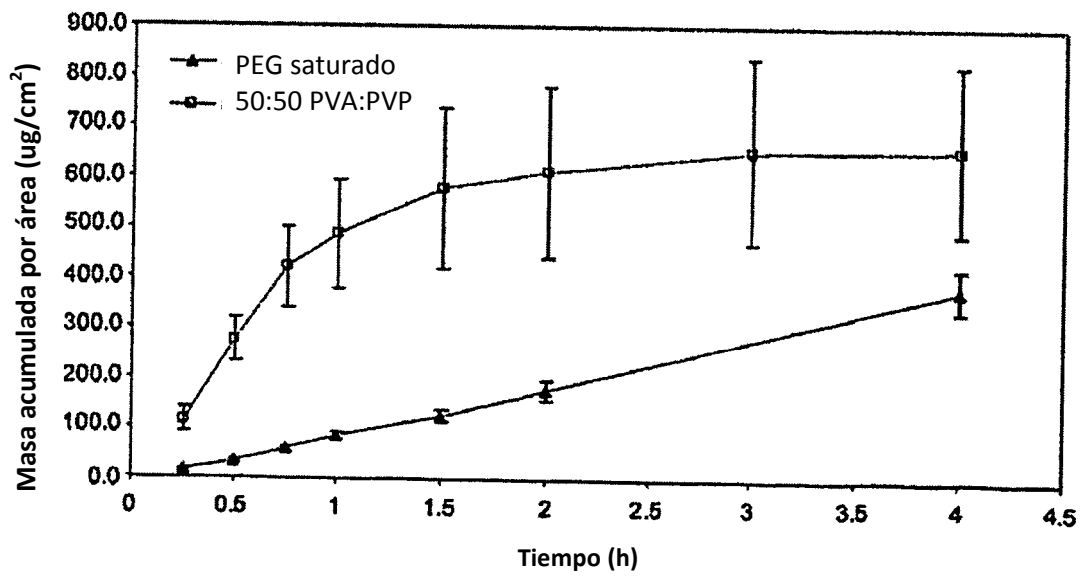


Fig.9

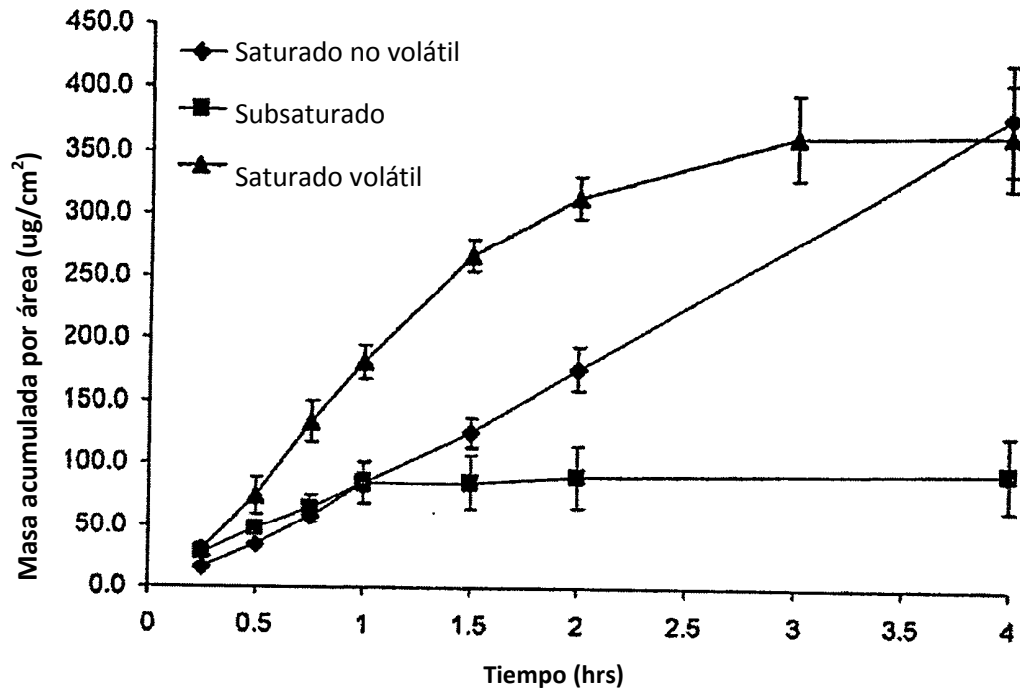


Fig.10

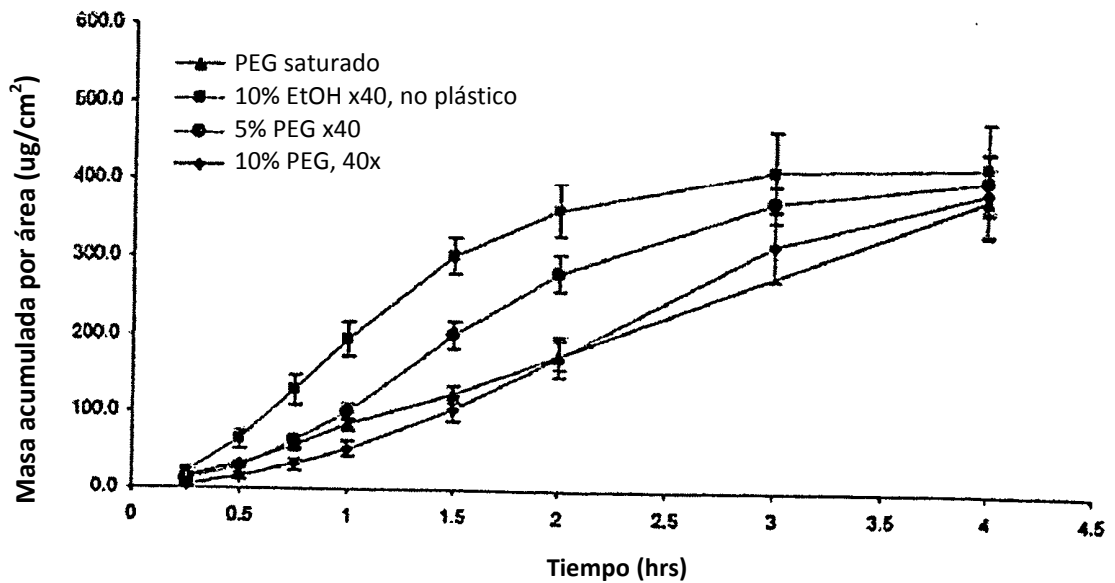


Fig.11

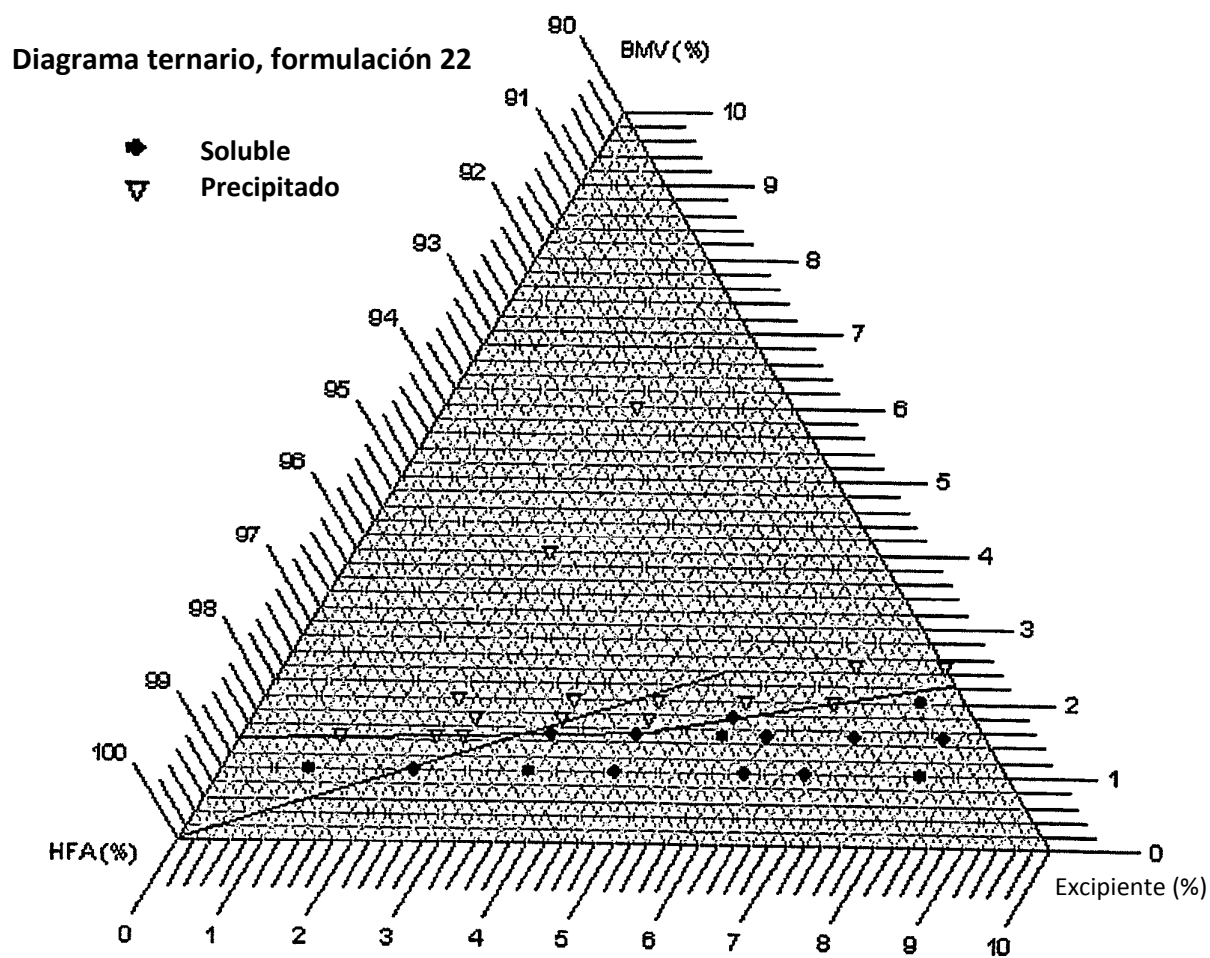


Fig. 12

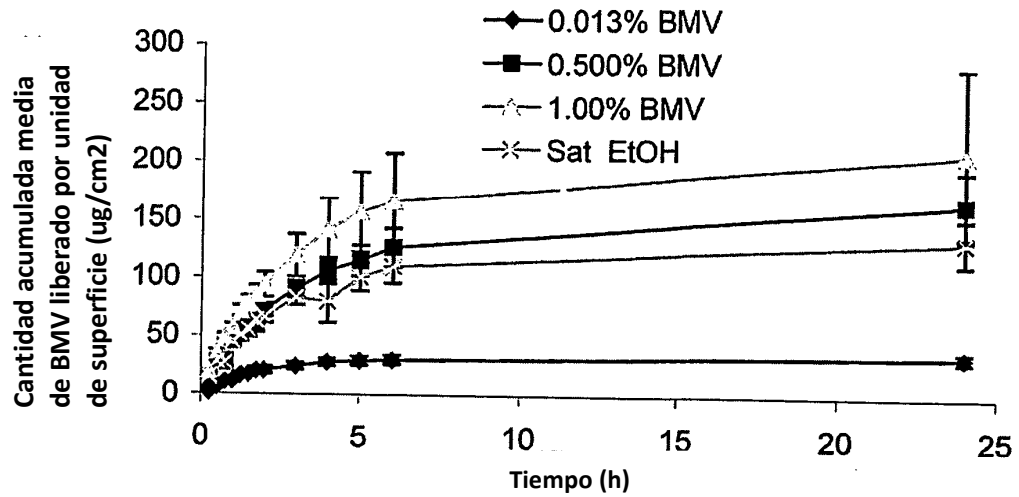


Fig. 13

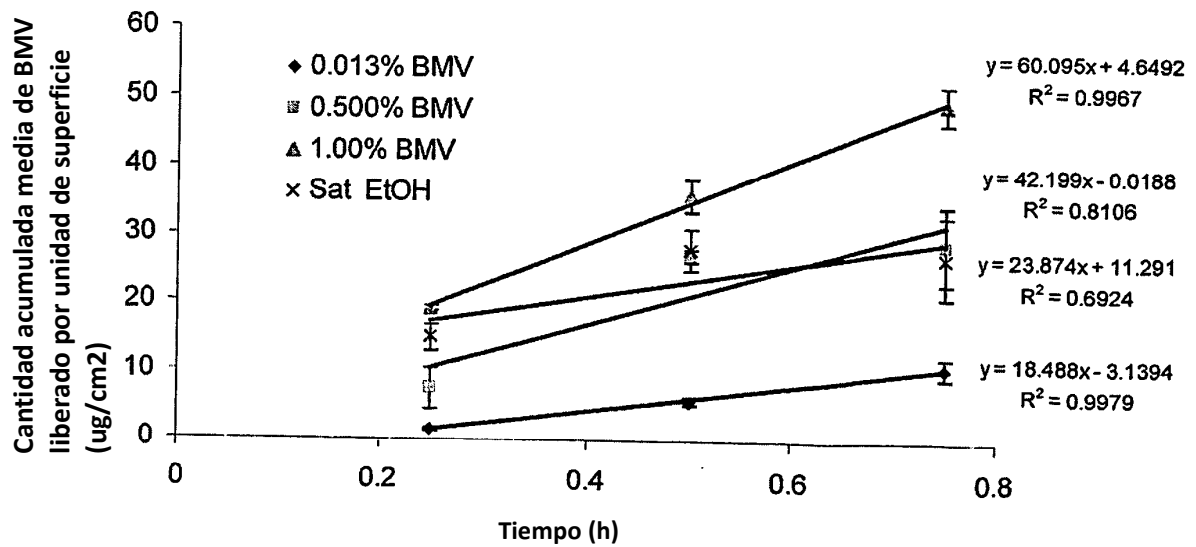


Fig. 13a

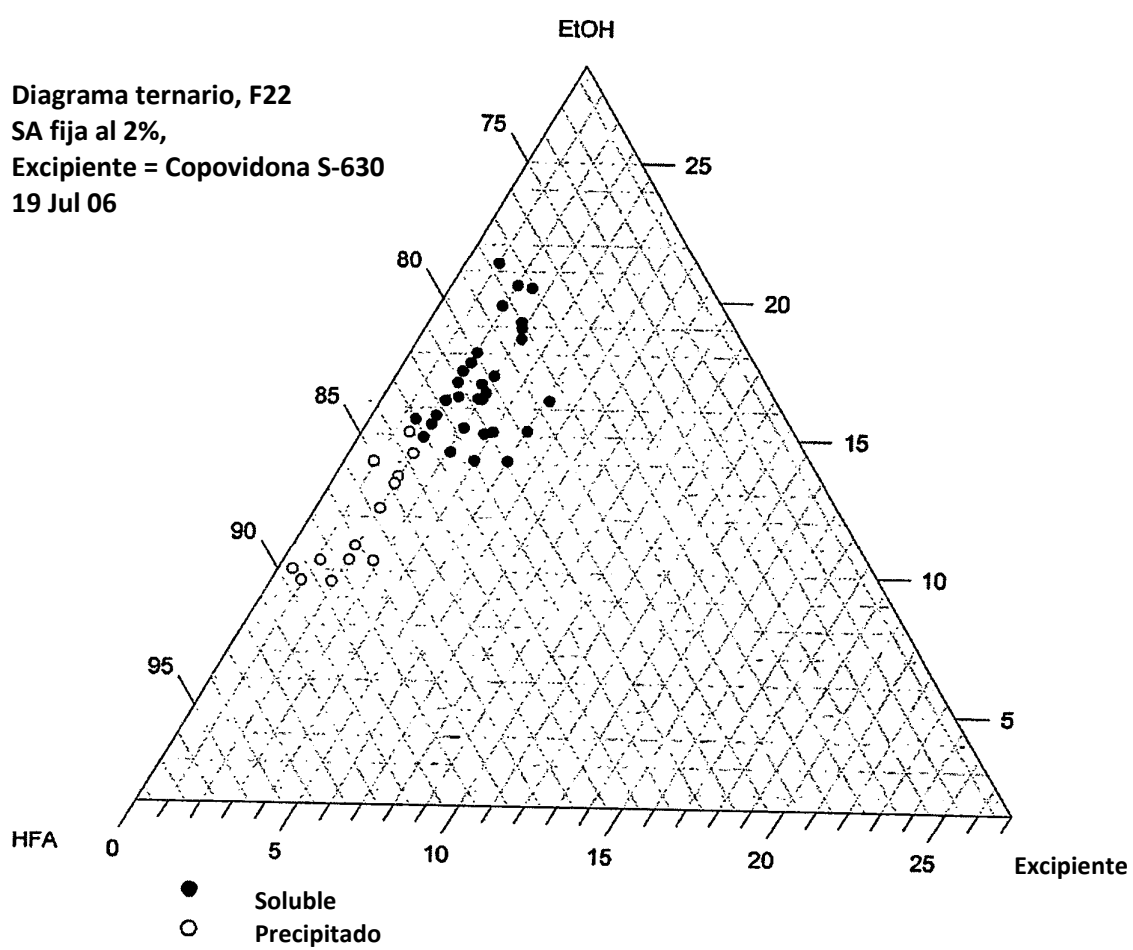


Fig. 14

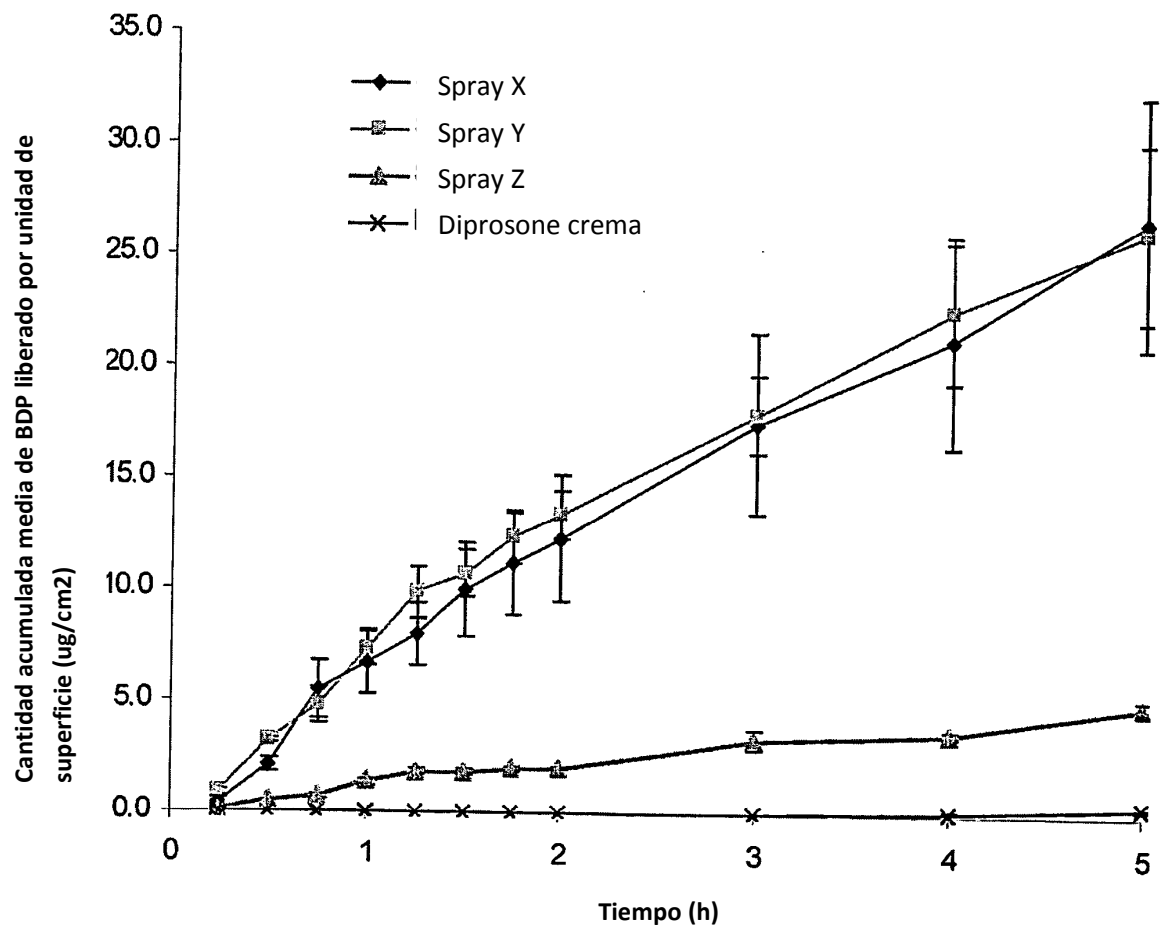


Fig. 15

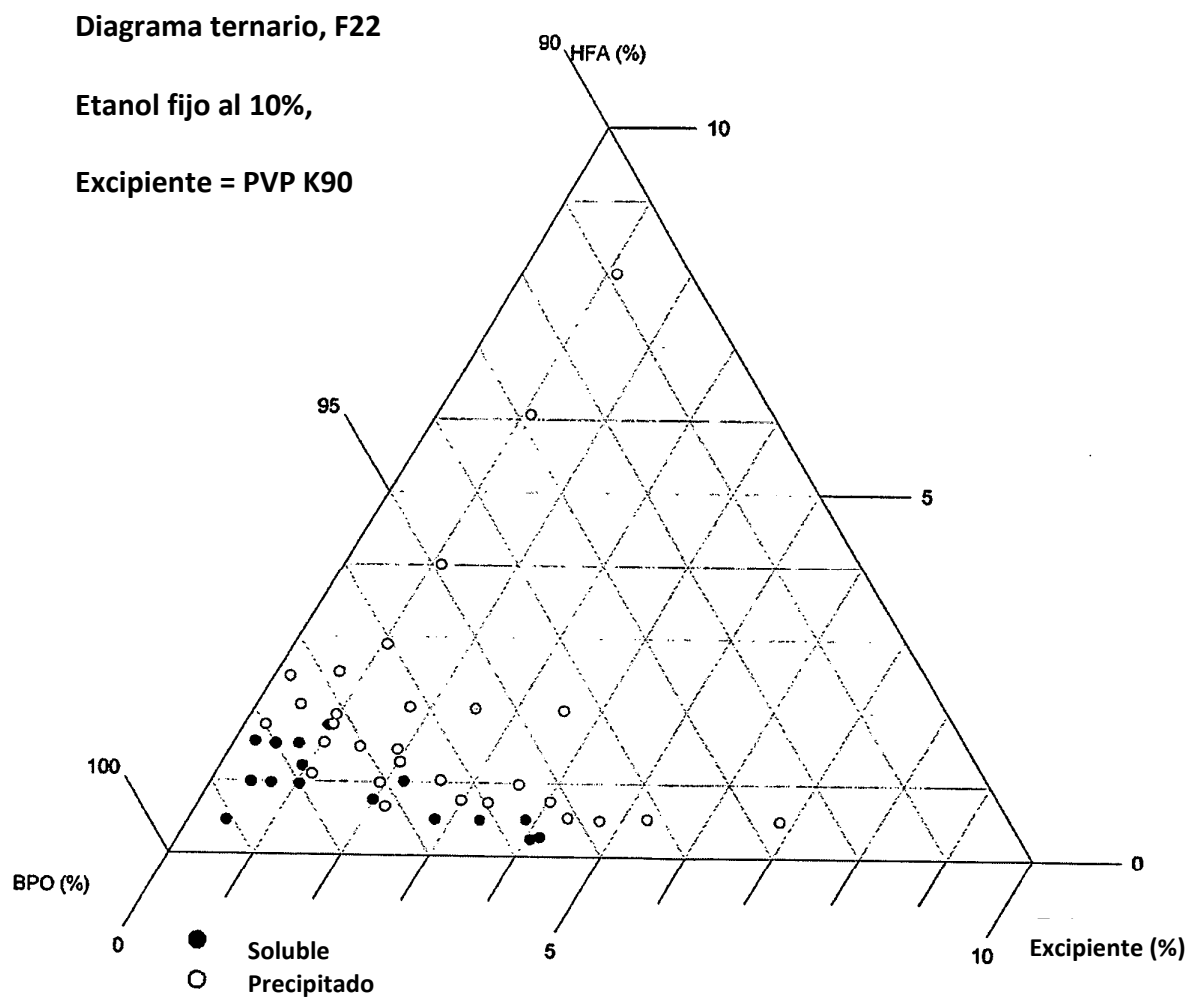


Fig. 16

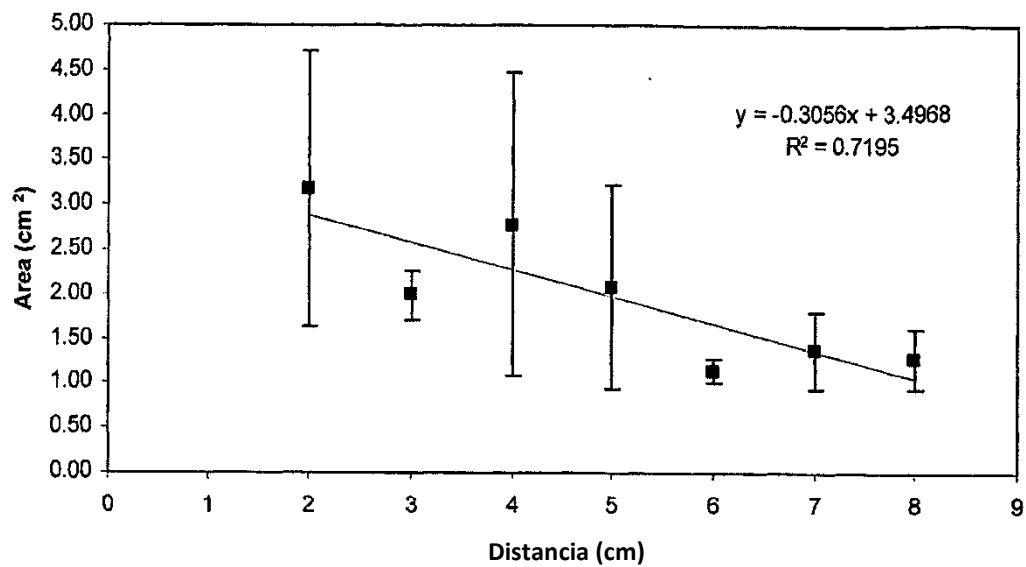


Fig. 17

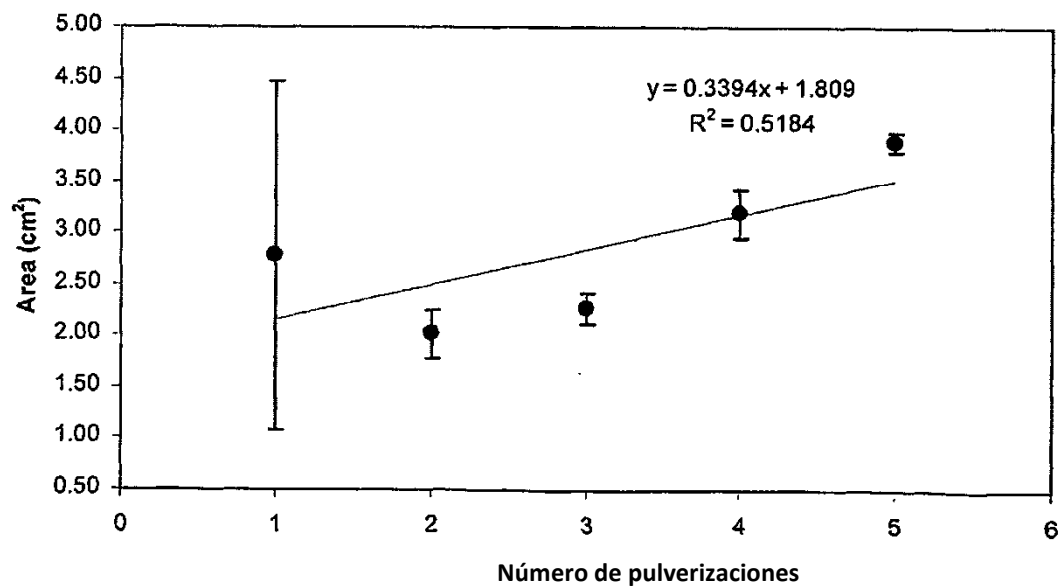


Fig. 18

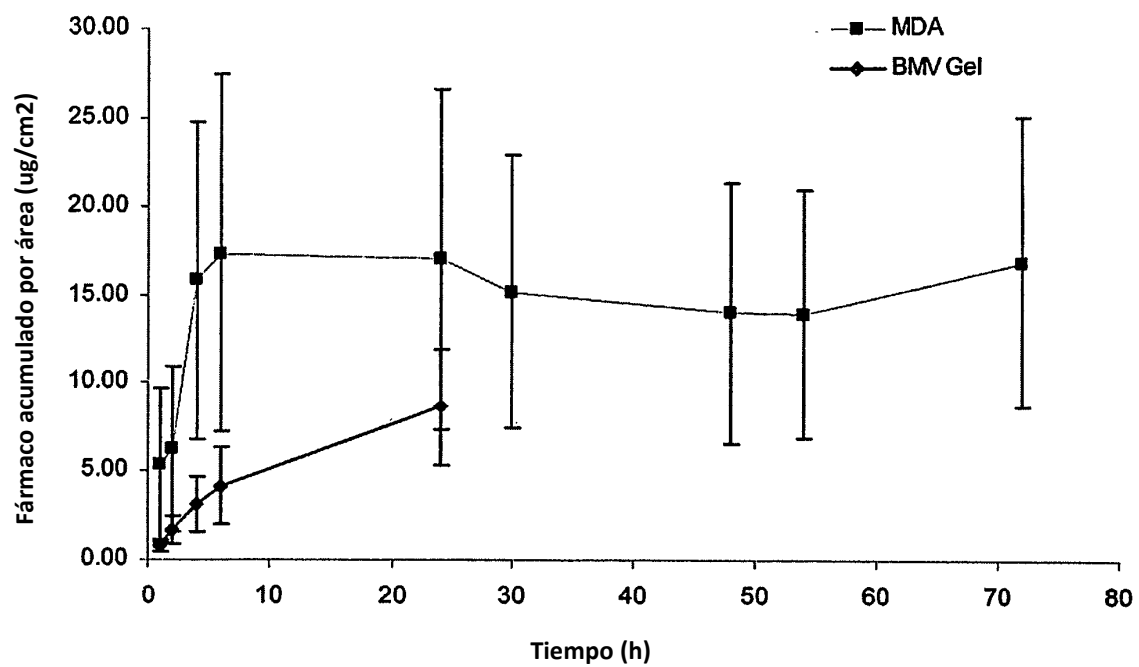


Fig. 19