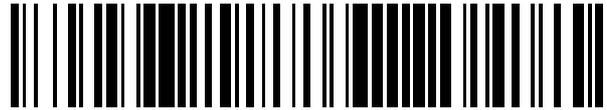


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 407**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61K 31/59** (2006.01)  
**A61K 47/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2006 E 06755917 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 1917072**

54 Título: **Formulación de vitamina**

30 Prioridad:

**01.06.2005 US 686752 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.06.2013**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
BrentfordMiddlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BUCHTA, RICHARD;  
HOULDEN, ROBERT, JAMES;  
YE, ROSE;  
LARM, MARIA y  
LOUPENOK, LEON**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 407 407 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Formulación de vitamina.

**Antecedentes de la invención**

La presente invención proporciona una composición para la administración tópica de calcipotrieno.

- 5 Diversas espumas de aerosol y no aerosol que se rompen rápidamente y que se rompen lentamente, para la administración tópica de ingredientes farmacéuticos activos, son conocidas en la técnica anterior. Por ejemplo, la composición de espuma puede ser una emulsión acuosa que al actuar produce una espuma estabilizada, homogénea, expansible que se rompe fácilmente con cizalladura. A una composición de este tipo se hace referencia frecuentemente como una espuma de aerosol o "mousse". Alternativamente, la composición de espuma puede ser una espuma que se rompe lentamente, que se colapsa solamente por un frotamiento más vigoroso.

Se conoce el uso de composiciones de espuma para administrar por vía tópica ingredientes farmacéuticos activos. Un ejemplo de una composición tal figura en la solicitud de patente de Australia 80257/87 que describe una composición de espuma para la administración tópica del ingrediente farmacéuticamente activo minoxidil. No obstante, la eficacia de tales sistemas para distribuir ingredientes farmacéuticamente activos es limitada.

- 15 Además, la mayoría de las lociones y cremas tópicas conocidas o sugeridas en la técnica anterior para administrar ingredientes farmacéuticamente activos contienen cantidades grandes de parafina blanda o de algún otro agente oclusivo que actúa como barrera sobre la piel. Esta barrera reduce la evaporación de la humedad de la piel lo que lleva a una humedad aumentada en el stratum corneum y en la epidermis, e intensifica la distribución tópica de los ingredientes farmacéuticos activos.

- 20 Sin embargo, en la práctica podría no ser deseable incluir tales cantidades grandes de un agente oclusivo en una formulación de espuma debido a que cuando se dispensa, la formulación de espuma podría ser una espuma menos estable, y al aplicarla, el agente oclusivo podría dejar sobre la piel una espuma pegajosa, grasienta, que podría ser considerada no aceptable para el paciente.

- 25 En las patentes de EE.UU, Nos. 5.002.680 y 4.981.677, se describen composiciones de espumas que contienen un agente oclusivo tal como parafina blanda. Estas composiciones están dirigidas hacia fines cosméticos y no proporcionan descripción sobre su idoneidad o, de otro modo, para intensificar la distribución por vía tópica de ingredientes farmacéuticos activos. Aún más, en lo que respecta a la patente de EE.UU. No. 4.981.677, la formulación incluye un componente amiláceo. Por consiguiente, no está claro que pudiera formarse una capa oclusiva.

- 30 El documento US 6.753.013 describe una pomada que comprende calcipotrieno.

Por tanto, constituiría un avance importante de la técnica si pudiera proporcionarse una composición de espuma que intensificara la distribución tópica de calcipotrieno al tiempo que proporcionara preferiblemente todavía una composición farmacéuticamente elegante y aceptable para el consumidor.

**Compendio de la invención**

- 35 La presente invención proporciona una emulsión tópica aceite-en-agua, cuya emulsión tiene una fase acuosa y una fase oleosa. que comprenden:

- 40 Calcipotrieno, en donde el calcipotrieno está solubilizado en la fase acuosa y un agente estabilizante está solubilizado en la fase oleosa;  
un emulsionante;  
un agente oclusivo; un codisolvente orgánico; un propulsor de aerosol; y en donde dicha

emulsión es una emulsión en forma de aerosol, que es una espuma cuando se libera desde un recipiente puesto bajo presión y el agente estabilizante evita la oxidación del calcipotrieno.

En ciertos aspectos, el calcipotrieno es solubilizado primeramente en propilenglicol. El estabilizante preferido es la Vitamina E.

- 45 Todavía en otros aspectos, el calcipotrieno está presente en una cantidad de aproximadamente 0,0001% en peso a aproximadamente 10% en peso, basada en el peso total de la composición. Además, todavía en otros aspectos, la emulsión comprende agua en una cantidad hasta 90% p/p, basada en el peso total de la composición. Preferiblemente, la emulsión comprende agua en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% o/o, basada en el peso total de la composición.

- 50 Todavía, en otros aspectos, el emulsionante es, por ejemplo, un tensioactivo no iónico, catiónico o aniónico, un alcohol graso, un ácido graso o sales de ácido graso del mismo. En un aspecto, el emulsionante es una mezcla de un alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> y un éter de un alcohol graso polioxi-etileno. En otro aspecto, el alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> se

5 selecciona de alcohol cetílico, alcohol estearílico, y una de sus mezclas. Preferiblemente, el alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> es una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico. El agente emulsionante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 a 15% en peso, basada en el peso total de la composición. Por ejemplo, la cantidad del alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> presente es de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% p/p, basada en el peso total de la composición.

10 En otros ciertos aspectos, el agente oclusivo de la composición se selecciona de un aceite mineral, grasa, parafina blanda, un ácido graso, una grasa animal, una grasa vegetal, un polímero insoluble en agua o una de sus mezclas. En un aspecto, el agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 55% en peso, basada en el peso total de la composición. En otro aspecto, el agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, basada en el peso total de la composición. Todavía en otro aspecto, el agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 55% en peso, basada en el peso total de la composición. La emulsión tópica aceite-en-agua puede comprender, además un agente de regulación del pH (agente tampón) para obtener, por ejemplo, un pH de la composición de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 9,0. La emulsión tópica aceite-en-agua puede comprender también un agente reductor de la viscosidad.

15 En otros ciertos aspectos, la emulsión comprende, además, un humectante. El propulsor del aerosol puede seleccionarse de un hidrocarburo, un clorofluorocarbono, éter dimetílico, hidrofluorocarbonos y una de sus mezclas. Preferiblemente, el propulsor del aerosol comprende una mezcla de hidrocarburos.

20 Todavía en otra realización, la presente invención proporciona la emulsión tópica aceite-en-agua de cualquiera de las composiciones como se describe en la presente memoria para usar en el tratamiento de una patología dermatológica. La patología dermatológica puede ser la psoriasis.

25 Se describe un método para estabilizar calcipotrieno en una emulsión tópica aceite-en-agua que tiene una fase acuosa y una fase oleosa. cuyo método comprende: proporcionar calcipotrieno, en donde al calcipotrieno está solubilizado en la fase acuosa; y proporcionar un agente estabilizante solubilizado en la fase oleosa, en donde el calcipotrieno es estabilizado en la fase acuosa por la presencia del estabilizante solubilizado en la fase oleosa. El calcipotrieno solubilizado en agua es solubilizado, preferiblemente, en primer lugar en propilenglicol.

Se describe el uso de una emulsión tópica aceite-en-agua como se describe en la presente memoria, para fabricar un medicamento para el tratamiento de una patología dermatológica.

30 Estos y otros aspectos, objetos y realizaciones serán más evidentes de la lectura junto con las figuras y la descripción detallada que siguen.

### Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 ilustra la cantidad acumulativa de penetración de calcipotrieno a través de membrana de piel humana (250 μm) dermatomada, de reciente obtención, después de aplicar una composición de calcipotrieno en forma de espuma en aerosol con cantidades variables de propilenglicol (0%; 10%; 20%, frente a una pomada).

35 La Figura 2 ilustra el perfil del flujo de calcipotrieno después de la aplicación de una composición de espuma en forma de aerosol con cantidades variables de propilenglicol (0%; 10%; 20% frente a una pomada)

La Figura 3 ilustra un diagrama de flujo de fabricación de una realización de la presente invención-

40 Las Figuras 4A-B exponen estudios de estabilidad. El cuadro A muestra la pérdida de calcipotrieno sin agente estabilizante. El cuadro B muestra la estabilidad potenciada del ingrediente activo con la adición de un agente estabilizante.

### Descripción detallada de la invención

#### 1. Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

45 La presente invención está basada en parte, en el descubrimiento sorprendente de que una formulación de espuma con una cantidad relativamente baja de un agente oclusivo es capaz, todavía, de reducir la pérdida de agua transepidérmica y por tanto, en teoría, se aumenta la permeabilidad de la piel lo que tiene por efecto una mayor penetración de medicamento por la piel al tiempo que permanece una composición elegante y aceptable para el paciente.

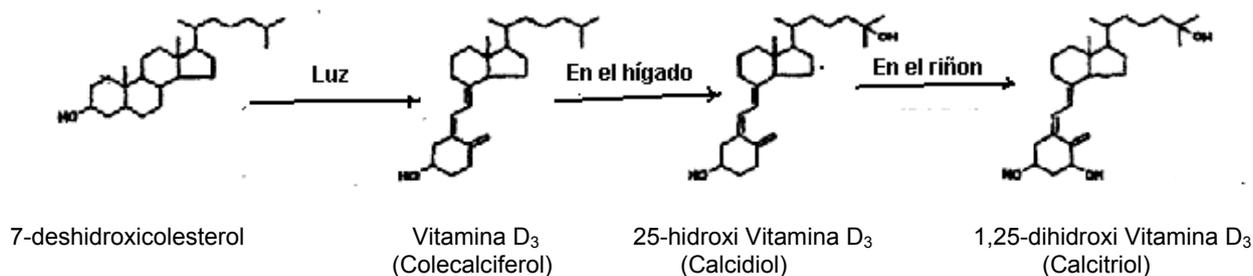
El agente farmacéutico activo es el calcipotrieno.

50 La vitamina D<sub>3</sub> favorece la absorción de calcio por el cuerpo, lo que es esencial para el desarrollo y mantenimiento normales de huesos y dientes sanos. El calcio es importante también para las células nerviosas, con inclusión del cerebro. La vitamina D<sub>3</sub> es esencial para la homeostasia del calcio y del fósforo en la sangre. La deficiencia de vitamina D<sub>3</sub> puede conducir a osteoporosis en el adulto o raquitismo en los niños. Las dosis excesivas de vitamina D<sub>3</sub> pueden dar por resultado un aumento de la absorción de calcio desde el tracto intestinal y un aumento de la

resorción de calcio desde los huesos, que lleva a niveles de calcio elevados en la sangre y en la orina. Los niveles elevados de calcio pueden ocasionar depósitos de calcio en tejidos blandos tales como el corazón y los pulmones, que pueden reducir su capacidad de función. También pueden ocasionarse cálculos renales, vómitos y debilidad muscular debido a la ingestión de demasiada vitamina D<sub>3</sub>.

5 A diferencia de cualquier otra vitamina, la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) es una prohormona. Esta vitamina es sintetizada cuando es absorbida luz por el 7-deshidrocolesterol. En el hígado la vitamina D<sub>3</sub> es convertida por la enzima 25-hidroxilasa en 25-hidroxi vitamina D<sub>3</sub> (calcidiol). El cuerpo almacena calcidiol en la sangre y en la grasa para su uso posterior. En el riñón, la 25-hidroxi vitamina D<sub>3</sub> sirve de sustrato para la 1-alfa-hidroxilasa, dando lugar a 1,25-dihidroxi vitamina D<sub>3</sub> (calcitriol), la forma de la vitamina D<sub>3</sub> biológicamente activa (Esquema 1).

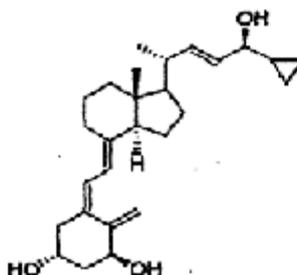
10 Esquema 1: Síntesis de Vitamina D<sub>3</sub> y conversión en su forma activa calcitriol



15 La vitamina D<sub>3</sub> regula la proliferación y la diferenciación así como la respuesta inmunitaria, Muchos tipos de células existentes en la piel, poseen receptores de la vitamina D<sub>3</sub>, que incluyen queratinocitos y linfocitos. El calcipotrieno y el calcitriol poseen afinidades equivalentes para estos receptores. Al igual que el calcitriol, el calcipotrieno inhibe la proliferación e induce la diferenciación de queratinocitos normales y malignos en cultivos (Guilhou, J, J. Ann. Dermatol. Venereol 128:229-37 (2001), Binderup, L. et al., Rev. Contemp. Pharmacother. 3:357-65 (1002)). Se ha puesto de manifiesto también que la vitamina D<sub>3</sub> induce diferenciación normal en epidermis neoplásicas reconstruidas a partir de queratinocitos transfectados, confirmando de este modo los efectos potenciales antineoplásicos de la vitamina D<sub>3</sub> (Mils, V. et al., J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 1:87-93 (1996)).

20 El calcipotrieno (conocido también como calcipotriol), (5Z,7E,22E,24S)-24-ciclopropil-9,10-secocola-5,7,10 (19), 22-tetraeno-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-triol), es un análogo sintético de vitamina D<sub>3</sub>. Este compuesto fue sintetizado por primera vez por Leo Pharma, Dinamarca, en 1985. El calcipotrieno tópico ha estado en el mercado en Europa desde 1992, y en los Estados Unidos desde 1993. Existen en el mercado en Estados Unidos tres formas farmacéuticas de calcipotrieno para uso tópico: una pomada, para usar una o dos veces al día para tratar la psoriasis de placa en los adultos; una crema, para usar dos veces al día para tratar la psoriasis de placa, y una solución para usar dos veces al día para tratar las psoriasis crónicas o moderadamente graves del cuero cabelludo. Los tres productos contienen calcipotrieno en una concentración de 0,005%.

30 La eficacia del calcipotrieno de uso tópico para el tratamiento de la psoriasis resulta, principalmente, de la inhibición de la proliferación epidérmica y de la estimulación de la diferenciación de células epidérmicas. Además, el calcipotrieno aumenta el número de receptores de la vitamina D<sub>3</sub> existentes en los núcleos epidérmicos (Reichrath, J. et al., J. Am. Acad. Dermatol. 36:19-28 (1997)). La estructura química del calcipotrieno se proporciona a continuación.



35 Aun cuando se ha indicado que el calcitriol induce diferenciación celular y que inhibe la proliferación celular, su uso como agente antipsoriásico es limitado debido a su efecto potente sobre el metabolismo del calcio. Por otra parte, el calcipotrieno posee una potencia calcémica 100-200 veces menor, al tiempo que induce la diferenciación celular e inhibe la proliferación celular en concentraciones similares a las del calcitriol. Esto condujo al desarrollo del calcipotrieno como una alternativa terapéutica para el tratamiento tópico de la psoriasis (Binderup, L. et al., Rev.

Contemp. Pharmacother. 3:357-65 (1992); Bonderup, L. Pharmacol. Toxicol. 72:240-4 (1993); Knutson, j.c. et al., Biochem. Pharmacol. 53:829-37 (1997); Kragballe, K. Pharmacol. Toxicol. 77:241-6 (1995)).

5 El calcipotrieno puede estar presente en cualquier cantidad eficaz. Puede estar presente en cantidades de menos que 0,005%, o aproximadamente 0,005% en peso a aproximadamente 10% en peso, de preferencia, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1% en peso, basadas en el peso total de la composición farmacéutica de espuma en forma de aerosol.

10 En ciertos aspectos, la base de la espuma de aerosol puede prepararse utilizando composiciones que son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, mezclas de alcoholes de cadena larga y agentes emulsionantes son componentes típicos de la base de espuma. La espuma puede ser una espuma de rotura rápida o una espuma que se colapsa más lentamente.

15 La composición farmacéutica de espuma en forma de aerosol incluye, además, una cantidad eficaz de un propulsor de aerosoles. Como se emplea en esta memoria, la expresión "propulsor de aerosol" se refiere a un gas que ayuda a impulsar a la composición que puede formar espuma a salir del recipiente puesto bajo presión. El propulsor de aerosol puede ser cualquier gas o mezcla de gases adecuada, tales como un hidrocarburo, un clorofluorocarbono, éter dimetilico, hidrofluorocarbonos y una mezcla de los mismos. Los propulsores del tipo de hidrocarburo incluyen, pero no se limitan a propano, n-butano e isobutano. Los clorofluorocarbonos son alcanos en los que todos los hidrógenos han sido reemplazados por átomos de cloro y de flúor. Los clorofluorocarbonos que sirven de ejemplo incluyen, pero no se limitan a clorofluorometanos tales como el triclorofluorometano y el diclorodifluorometano, y clorofluoroetanos tales como clorofluorometanos tales como triclorofluorometano y diclorodifluorometano, y clorofluoroetanos tales como el triclorotrifluoroetano. Los hidrofluorocarbonos son alcanos en los que algunos hidrógenos han sido reemplazados por átomos de flúor, pero permanecen algunos átomos de hidrógeno. Los hidrofluorocarbonos que sirven de ejemplo incluyen, pero no se limitan a hidrofluorometanos tales como el trifluorometano, e hidrofluoroetanos tales como el tetrafluoroetano.

25 En una realización preferida el propulsor de aerosol es un hidrocarburo. Cuando el propulsor de aerosol es un hidrocarburo éste puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% a 20% en peso, preferiblemente 2,5% a 7,5% en peso, basada en el peso total de la composición farmacéutica de espuma. El propulsor puede ser introducido en la composición de espuma en el momento del llenado, utilizando, por ejemplo, un dispensador estándar de aerosoles, p.ej. una disposición de un envase para pulverizaciones. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros propulsores de aerosoles son útiles en la presente invención.

30 El agente oclusivo utilizado según la presente invención puede ser cualquier excipiente o combinación de los mismos que proporcione una capa oclusiva o barrera de hidratación a la piel. Una capa oclusiva o barrera de hidratación es una capa o barrera suficiente para dar por resultado una disminución de la pérdida de agua a través de la epidermis, lo que resulta en hidratación de la piel. Los agentes oclusivos adecuados pueden seleccionarse de uno o más del grupo que consiste en aceites minerales y grasas, ácidos de cadena larga, grasas animales, grasas vegetales, polímeros insolubles en agua y similares. En una realización preferida el agente oclusivo es la parafina blanda.

35 El agente oclusivo está presente en una cantidad suficiente para permitir la formación de una capa oclusiva o barrera de hidratación sobre la piel del paciente. Sorprendentemente, los solicitantes han descubierto que es posible formar una capa oclusiva tal con una cantidad relativamente baja de agente oclusivo. Por ejemplo, la cantidad de agente oclusivo en la composición de espuma puede ser hasta aproximadamente 55%, de preferencia aproximadamente 40% o menos en peso, basada en el peso total de la composición. En una realización preferida la cantidad de agente oclusivo en la composición de espuma puede ser hasta aproximadamente, 50%, más preferiblemente de aproximadamente 20 a 50% en peso. En otras ciertas realizaciones la cantidad de agente oclusivo es hasta 20% en peso, tal como 1% a 20%, por ejemplo, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% ó 20%. En otras realizaciones, el agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% y 50%.

La composición farmacéutica de espuma puede incluir, además, una cantidad eficaz de un agente emulsionante y/o un agente tensioactivo- El emulsionante o tensioactivo puede seleccionarse de uno o más del grupo que consiste en tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos, p.ej. alcoholes grasos, ácidos grasos y sales de ácidos grasos.

50 Los tensioactivos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a un tensioactivo no iónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo anfótero, un tensioactivo anfófico, un alcohol graso, un ácido graso y las sales de un ácido graso. El equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de un tensioactivo describe la afinidad del tensioactivo hacia el agua o hacia los aceites (1-20, siendo 1 lipófilo y siendo 20 hidrófilo). El HLB de una mezcla de dos tensioactivos es igual a la fracción en peso del tensioactivo A multiplicada por su valor HLB más la fracción en peso del tensioactivo B multiplicada por su valor HLB (promedio ponderado). Según una o más realizaciones de la presente invención, el agente tensioactivo posee un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) entre aproximadamente 9 y aproximadamente 14, por ejemplo, 9, 10, 11, 12, 13 y 14, que es el HLB preferido (un HLB preferido para estabilizar una emulsión aceite-en-agua (o/w) de un aceite dado) de la mayoría de los aceites y de los

disolventes hidrófobos. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros tensioactivos son útiles en la presente invención.

5 Como se emplea en esta memoria, la expresión "ácido graso" incluye un ácido carboxílico que tiene una cadena alifática de 4 a 30 átomos de carbono de larga. Los ácidos grasos pueden ser saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. Como ejemplos de ácidos grasos útiles en la presente invención, se incluyen, pero no se limitan a ácido butírico (C4), ácido caproico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12), ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16), ácido palmitoleico (C 16), ácido esteárico (C18), ácido isoesteárico (C18), ácido oleico (C18), ácido vaccénico (C18), ácido linoleico (C18), ácido alfa-linoleico (C18), ácido gamma-linoleico (C18), ácido araquídico (C20), ácido gadoleico (C20), ácido araquidónico (C20), ácido eicosapentaenoico (C20), ácido behénico (C22), ácido erúxico (C22), ácido docosahexaenoico (C22), ácido lignocérico (C24) y ácido hexacosanoico (C26). Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros ácidos grasos son útiles en la presente invención.

15 Las composiciones de la presente invención son emulsiones aceite-en-agua. Generalmente, una preparación de un líquido distribuido en glóbulos pequeños en toda la masa de un segundo líquido es una emulsión. El líquido disperso es la fase discontinua mientras que el medio de dispersión es la fase continua. Cuando la fase oleosa es el líquido disperso y la solución acuosa es la fase continua, la emulsión se conoce, típicamente, como una emulsión aceite-en-agua (o/w).

20 Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos y glicerina tales como el monoestearato de glicerilo, ésteres de ácidos grasos y glicoles tales como el monoestearato de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos y alcoholes polihidroxilados tales como el monooleato de polietilenglicol (400), ésteres de ácidos grasos polioxietilenados tales como el estearato de polioxietileno (40), éteres de alcoholes grasos polioxietilenados tales como el éter estearílico de polioxietileno (20), ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenados tales como el monoestearato de sorbitán polioxietileno, ésteres de sorbitán, tales como el monoestearato de sorbitán, glicósidos alquílicos tales como el glucósido cetearílico, etanolamidas de ácidos grasos y sus derivados tales como la dietanolamida del ácido esteárico, y similares.

25 Como se emplea en esta memoria, la expresión "derivado de un alcohol graso" incluye un compuesto de un alcohol graso que ha sido modificado mediante una o varias reacciones químicas. Por ejemplo, el alcohol puede ser oxidado a un compuesto carbonílico tal como un aldehído o a un ácido carboxílico. Además, el alcohol puede estar protegido con un grupo de protección adecuado conocido por los expertos en la técnica. Otros derivados pueden incluir ésteres o éteres formados empleando un alcohol graso, tales como un éter de un alcohol graso polioxietileno. Los éteres de alcoholes grasos polioxietilenados, útiles en la presente invención, incluyen, pero no se limitan al éter cetosteárico de polioxil 20 y el éter oleílico de polioxil 10, en los que el número alude al número medio de unidades de polioxietileno existentes en la cadena del polímero. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros derivados de alcoholes grasos son útiles en la presente invención.

35 Ejemplos de tensioactivos aniónicos adecuados son los jabones que incluyen jabones alcalinos tales como las sales sódicas, potásicas y amónicas de ácidos carboxílicos alifáticos, habitualmente ácidos grasos, tales como el estearato sódico. Jabones de aminas orgánicas, incluidos también, incluyen sales de aminas orgánicas de ácidos carboxílicos alifáticos, habitualmente ácidos grasos, tales como el estearato de trietanolamina. Otra clase de jabones adecuados es la de los jabones metálicos, sales de metales polivalentes y ácidos carboxílicos alifáticos, habitualmente ácidos grasos, tales como el estearato de aluminio. Otras clases de tensioactivos aniónicos adecuados incluyen alcoholes de ácidos grasos sulfatados tales como el lauril sulfato sódico, aceites sulfatados tales como el éster sulfúrico de la sal disódica del ácido ricinoleico, y compuestos sulfonados tales como sulfonatos de alquilo con inclusión de cetano sulfonato sódico, sulfonatos de amidas tales como N-metil-N-oleil laurato sódico, ésteres de ácidos dibásicos sulfonados tales como el sulfosuccinato de dioctilo sódico, sulfonatos alquilarílicos tales como el dodecilbencenosulfonato sódico, sulfonatos de alquil-naftaleno, tales como el sulfonato de isopropil-naftaleno sódico, sulfonatos de petróleo tales como el aril-naftaleno con sustituyentes alquílicos. Los ejemplos de tensioactivos catiónicos adecuados incluyen sales de aminas tales como el cloruro de octadecilamonio, y compuestos de amonio cuaternario tales como el cloruro de benzalconio.

Combinaciones de tensioactivos tales como, por ejemplo, monoestearato de sorbitán y polisorbato 60, son adecuadas para uso en la presente invención.

50 El componente emulsionante puede estar presente en cualquier cantidad estabilizante adecuada. Preferible, el componente emulsionante puede estar presente en una cantidad en la que la razón de componente emulsionante con respecto al agente oclusivo, ingrediente farmacéutico activo y codisolvente, sea, aproximadamente, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10. El componente emulsionante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a 15% en peso, de preferencia, aproximadamente 2,0% a 5,0% en peso, basada en el peso total de la composición farmacéutica de espuma.

55 El disolvente acuoso puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 25% a 95% en peso, de preferencia, aproximadamente, 70% a 85% en peso, tal como 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84% u 85%, basada en el peso total de la composición farmacéutica de espuma. En otras realizaciones, el agua se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente

60%. Todavía en otras realizaciones, el agua se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%.

5 Las composiciones pueden incluir, además, un codisolvente orgánico. El disolvente orgánico puede ser un éster de un ácido graso, por ejemplo, un benzoato de alquilo de C12-C15, un alcohol de cadena media a larga, una pirrolidinona aromáticas y/o alquílica, una cetona aromática y/o alquílica, y/o cíclica, un éter aromático y/o alquílico, y/o cíclico, un anillo aromático simple o múltiple, sustituido y/o sin sustituir, un alcanos de cadena lineal y/o de cadena ramificada y/o de cadena cíclica o silicona. El codisolvente orgánico puede estar presente en cantidades de aproximadamente 0,25% a 50% en peso, preferiblemente 0,5 a 2% en peso, basada en el peso total de la composición farmacéutica de espuma. Los codisolventes orgánicos preferidos incluyen benzoatos de alquilo de C12-  
10 C15 (FINSOLV TN) y triglicérido caprílico/cáprico (CRODAMOL GTCC).

15 Como se emplea en esta memoria, el término "humectante" incluye un agente que absorbe agua desde el aire. Los humectantes se caracterizan por tener varios grupos funcionales hidrófilos. Los humectantes útiles en la composición de la presente invención capaz de formar espuma, incluyen, pero no se limitan a propilenglicol y a polioles tales como sorbitol, maltitol glicerina, triacetato de glicerilo, povidexrosa y otros polioles tales como polioles poliméricos que incluyen povidexrosa. Cuando se encuentra presente un humectante, éste está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso. En algunas realizaciones, el humectante está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros humectante, y otras cantidades, son útiles en la presente invención.

20 Como se emplea en esta memoria, el término "estabilización" incluye el mantenimiento de un compuesto en un estado específico y la prevención o lentificación de fluctuaciones desde tal estado particular a otro. Es preferible estabilizar en agua una vitamina o un derivado de una vitamina, oleosolubles, mediante el uso de un agente estabilizante tal como un polímero hidrosoluble. Otros estabilizantes son conocidos por los expertos en la técnica,

25 Como se emplea en esta memoria, los términos "estabilizante" o "conservante" incluyen un agente que evita la oxidación de otros compuestos. Los ejemplos de conservantes útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a un antioxidante, nitrato sódico, nitrito sódico, sulfitos (dióxido de azufre, bisulfato sódico, hidrogenosulfato potásico, y similares), EDTA disódico, formaldehído, glutaraldehído, tierra de diatomeas, etanol, dicarbonato de dimetilo, metilcloroisotiazolinona, beta-caroteno, selenio, coenzima Q10 (ubiquinona), luteína, tocotrienoles, isoflavonas de soja, S-adenosilmetionina, glutatión, taurina, N-acetilcisteína, Vitamina E (alfa-tocoferol), derivados de vitamina E tales como el acetato de tocoferol y el palmitato de tocoferol, Vitamina C y sus  
30 derivados, ácido alfa-lipoico, 1-carnitina, fenoxietanol, hidroxitolueno butilado y benzoato sódico. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros agentes conservantes son útiles en la presente invención. Cuando se encuentra presente un agente conservante, está presente, típicamente, en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso.

35 Otros estabilizantes útiles en la presente invención incluyen agentes complejantes tales como el edetato disódico, dihidratado. Cuando existe un agente complejante, éste se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1%. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros agentes complejantes y otras cantidades, son útiles en la presente invención.

40 La composición farmacéutica de espuma según la presente invención, puede contener también otros ingredientes no esenciales. La composición puede contener hasta 10 por ciento en peso de adyuvantes farmacéuticos convencionales. Estos adyuvantes o aditivos incluyen agentes conservantes, estabilizantes, antioxidantes, agentes de regulación del pH, intensificadores de la penetración de la piel (tales como propilenglicol), y agentes que modifican la viscosidad.

#### A. Composiciones tópicas en emulsión

La presente invención proporciona una emulsión aceite-en-agua para uso tópico, según la reivindicación 1.

45 En algunas composiciones de aerosol de la presente invención, el calcipotrieno está presente en cantidades de aproximadamente 0,0001% en peso a aproximadamente 10% en peso, basadas en el peso total de la composición de aerosol. En otras composiciones de aerosol, el calcipotrieno está presente en cantidades de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1% en peso. Todavía en otras composiciones de aerosol, el calcipotrieno está presente en cantidades de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,1% en peso. Aun en otra composición de aerosol,  
50 el calcipotrieno está presente en cantidades de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,01% en peso. Los expertos en la técnica pueden apreciar qué composiciones de aerosol que tienen otras cantidades de la vitamina o de análogos, son útiles en la presente invención.

55 El calcipotrieno puede disolverse en agua mediante disolución, primeramente, en un disolvente hidrosoluble (p. ej., un disolvente orgánico) tal como el propilenglicol. Otros disolventes que poseen miscibilidad tanto con sustancias polares como con sustancias no polares, pueden emplearse también, e incluyen, por ejemplo, dioles tales como etilenglicol, butilenglicol y otros polioles. La mezcla de disolvente orgánico hidrosoluble y calcipotrieno se añade luego al agua donde el polímero hidrosoluble mantiene el calcipotrieno en estado de solución. Pueden emplearse también otros disolventes que tienen miscibilidad tanto con sustancias polares como con sustancias no polares, que

- 5 incluyen polioles, por ejemplo PEG 200, PEG 300, PEG 400 y PEG 800, y éteres, por ejemplo éter monoetílico del etilenglicol, y éter monoetílico del dietilenglicol, así como ésteres, por ejemplo acetato de etilo y carbonato de propileno; y compuestos heterocíclicos, por ejemplo, n-metil pirrolidona. Para agentes particulares (p. ej., tretinoína), son útiles alcoholes tales como etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y t-butanol. Otros disolventes orgánicos hidrosolubles, útiles en la presente invención, son conocidos por los expertos en la técnica.
- 10 Los alcoholes de cadena media a larga antes descritos para el codisolvente orgánico, incluyen alcoholes grasos y derivados de alcoholes grasos. Los alcoholes grasos útiles como el codisolvente orgánico incluyen, pero no se limitan a alcohol caprílico (C8), alcohol pelargónico (C9), alcohol cáprico (C10), alcohol laurílico (C12), alcohol miristílico (C14), alcohol cetílico (C16), alcohol palmitoleílico (C16), alcohol estearílico (C18), alcohol isoestearílico (C18), alcohol elaidílico (C18), alcohol oleílico (C18), alcohol linoleílico (C18), alcohol elaidolinoleílico (C18), alcohol linolenílico (C18), alcohol ricinoleílico (C18), alcohol araquidílico (C20), alcohol behenílico (C22), alcohol erucílico (C22), alcohol lignocerílico (C24), alcohol cerílico (C26), alcohol montanílico/alcohol cluitílico (C28), alcohol miricílico/alcohol melisílico (C30) y alcohol gedílico (C34). En algunas realizaciones el codisolvente orgánico de la composición de aerosol de la presente invención es, al menos, un alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>. En otras realizaciones, el codisolvente orgánico es un alcohol de C16, un alcohol de C18, o una combinación. Todavía en otras realizaciones, el codisolvente orgánico es una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico.
- 15 En ciertos aspectos, los alcoholes grasos de la presente invención pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% p/p. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otras cantidades del alcohol graso son útiles en la presente invención.
- 20 El tensioactivo de la composición de aerosol de la presente invención puede ser un tensioactivo único o una mezcla de varios tensioactivos diferentes. En una realización, la composición de aerosol de la presente invención incluye un tensioactivo que comprende una mezcla de un alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>, un éster de sorbitán y un éter de un alcohol graso polioxietileno. En otro aspecto, el tensioactivo comprende una mezcla de un alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> y un éter de un alcohol graso polioxietileno. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros tensioactivos y otras de sus mezclas son útiles en la presente invención.
- 25 En algunas realizaciones el alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> puede ser el alcohol cetílico, el alcohol estearílico o una de sus mezclas. En otras realizaciones, el alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> puede ser el alcohol cetílico. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros alcoholes son útiles en la presente invención.
- 30 El tensioactivo de la composición de aerosol de la presente invención puede estar presente en una cantidad estabilizante adecuada. En una realización, el tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 15% en peso, basada en el peso total de la composición. En otras realizaciones, el tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otras cantidades de tensioactivo son útiles en la presente invención.
- 35 En ciertos aspectos, el tensioactivo no iónico de la composición de aerosol de la presente invención (es decir, el éster de sorbitán o el éter de un alcohol graso polioxietileno) puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% p/p. El tensioactivo no iónico puede estar presente también en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otras cantidades de tensioactivo no iónico son útiles en la presente invención.
- 40 La composición de aerosol de la presente invención puede comprender también adyuvantes adicionales, como se ha indicado anteriormente tales como agentes conservantes, estabilizantes, agentes de regulación del pH e intensificadores de penetración de la piel.
- 45 Los agentes de regulación del pH de la presente invención son compuestos o mezclas que pueden regular el pH de una solución haciendo que la solución sea más ácida o más básica. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención incluyen un agente tampón como el agente de regulación del pH con objeto de mantener el pH en un punto deseado de pH. Los agentes de regulación del pH (agentes tampón), útiles en la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos y bases tales como hidróxido sódico, fosfato sódico dibásico anhidro, y sus mezclas. En algunas realizaciones el agente tampón es el hidróxido sódico. En otras realizaciones el agente tampón es el fosfato dibásico sódico anhidro. En otra realización, el agente tampón es una mezcla de hidróxido sódico y fosfato sódico dibásico anhidro. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros agentes de regulación del pH son útiles en la presente invención.
- 50 En otra realización, el pH de la composición de aerosol es de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 9,0, tal como 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, o 9,0. En otras realizaciones el pH es de aproximadamente pH 7,0 a aproximadamente pH 9,0. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros pHs de la composición de aerosol son útiles en la presente invención.
- 55 Cuando se encuentra presente un agente de regulación del pH, éste está presente en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1,0% en peso, tal como 0,01-0,5%. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otras cantidades de agente de regulación del pH son útiles en la presente invención.

Los agentes de la presente invención que modifican la viscosidad incluyen reductores de viscosidad, o compuestos o mezclas que aumentan la viscosidad de una mezcla. Los reductores de la viscosidad adecuados incluyen, por ejemplo, miristato de isopropilo. Los reductores de viscosidad adecuados incluyen otros ésteres, por ejemplo, benzoato de alquilo de C12-C15, triglicérido caprílico/cáprico, lactato de miristilo, benzoato de bencilo y palmitato de isopropilo. Los agentes adecuados para aumentar la viscosidad incluyen agentes de gelificación tales como Carbopol 934<sup>®</sup>, Carbopol 940<sup>®</sup>, Carbopol 950<sup>®</sup>, Carbopol 980<sup>®</sup>, Carbopol 951<sup>®</sup> y Carbopol 981<sup>®</sup>. Otros agentes para aumentar la viscosidad incluyen, por ejemplo, gomas y polisacáridos, goma gelan, goma guar, goma karaya, goma de algarroba, goma de xantano, goma natural, quitosán, ácido hialurónico y sus sales; y, proteínas, por ejemplo gelatina. Cuando está presente un modificador de la viscosidad, se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, de preferencia aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros modificadores de la viscosidad y otras cantidades, son útiles en la presente invención.

B - Estabilidad intensificada del agente activo mediante la presencia de tocoferol y sus derivados

#### 1. Calcipotrieno

El calcipotrieno establece un equilibrio con el pre-calcipotrieno, lo que reduce la cantidad de calcipotrieno presente en una composición farmacéutica, reduciendo también la eficacia de la composición. La adición de agentes estabilizantes y conservantes en las emulsiones agua-en-aceite de la presente invención ayuda a evitar la degradación del agente activo. Inesperadamente, la presente formulación proporciona una estabilidad intensificada con la adición de un agente estabilizante tal como el tocoferol o un derivado de tocoferol en una de las fases (la fase oleosa) con el calcipotrieno en la otra fase (fase acuosa). La naturaleza ventajosa, inesperada, de la presente invención es debida, en parte, a la estabilidad añadida proporcionada por el estabilizante (p.ej. el tocoferol o un derivado de tocoferol) aun cuando el estabilizante se añade a una fase completamente diferente. Antes de la llegada de la presente invención, se creía que, con objeto de que fuera eficaz, el agente estabilizante había de ser añadido a la fase en la que estuviera disuelto el ingrediente activo. Las formulaciones de la presente invención poseen una estabilidad intensificada a pesar de la adición del agente estabilizante a una fase distinta de la fase en que está disuelto el ingrediente activo.

En ciertos aspectos, el grupo hidroxilo fenólico de un estabilizante (p.ej. el tocoferol) es responsable de las propiedades antioxidantes. Por el contacto con un radical libre el hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico del tocoferol es donado a la entidad del radical libre, creando un radical libre de tocoferol que está estabilizado por resonancia. Sin unirse a una teoría particular, la combinación de tocoferol proporciona al calcipotrieno una estabilidad adicional que otras combinaciones de antioxidantes y agentes conservantes no proporciona. Sin embargo, la estabilidad adicional proporcionada por la combinación de tocoferol no puede atribuirse completamente a las propiedades antioxidantes del grupo hidroxilo fenólico. La estabilidad adicional del calcipotrieno procede del tocoferol como un todo. Además del resto fenólico, el tocoferol comprende un resto de pirano fusionado que forma un benzopirano así como también una cadena ramificada de alquilo de C13 que pende del resto de pirano. Se cree que la combinación del resto fenólico, el benzopirano y la cadena ramificada de alquilo de C13, comunica una estabilidad adicional a la composición que no puede obtenerse mediante el uso de otros antioxidantes.

Por ejemplo, se ha determinado que la pérdida de potencia de las formulaciones de calcipotrieno que no tienen un agente estabilizante tal como el tocoferol, era debida a la degradación del calcipotrieno. El producto principal de la degradación de las formulaciones que no tenían tocoferol, era el trans-calcipotrieno. El trans-calcipotrieno no es un subproducto de oxidación. Es decir, el trans-calcipotrieno no se genera por oxidación del calcipotrieno. Por consiguiente, no podría esperarse que un agente estabilizante que actuara solamente como antioxidante pudiera disminuir o retardar la cantidad de trans-calcipotrieno. Por tanto, se opina que el tocoferol desempeña un papel estabilizante además de su papel como antioxidante, posiblemente evitando o reduciendo la cantidad de subproducto de isomerización.

Otros agentes estabilizantes útiles para la práctica de la invención, incluyen, por ejemplo, superóxido dismutasa, beta-caroteno. BHT (hidroxitolueno butilado), BHA (hidroxianisol butilado) y coenzima Q10. El antioxidante que proporciona estabilidad adicional puede estar presente en una razón de agente activo a antioxidante de 10:1 a 1000:1, tal como 10:1 a 750:1, 10:1 a 500:1 y 10:1 a 100:1.

#### 50 C. Métodos de tratamiento

En otras realizaciones, la presente invención incluye la composición tópica en forma de emulsión de la presente invención para uso en el tratamiento de una patología dermatológica.

Como se emplea en esta memoria, el término "tratamiento" incluye cualesquiera indicios de éxito en el tratamiento o mejora de un daño, patología, condición o síntoma (p. ej. dolor), que incluye cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como abatimiento, remisión, disminución de síntomas o hacer más tolerable al paciente los síntomas, el daño, la patología o la condición, disminuyendo la frecuencia o duración de los síntomas o de la condición; o, en algunas situaciones, evitando la aparición de los síntomas o de la condición de enfermedad. El tratamiento o mejora de la sintomatología puede basarse en cualquier parámetro objetivo o subjetivo, que incluye, p.ej. el resultado de un

examen físico. Por ejemplo, los métodos de la invención tratan selectivamente el acné vulgar y/o la psoriasis disminuyendo la sintomatología de estas condiciones de enfermedad.

5 Las patologías dermatológicas que pueden tratarse mediante los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a condiciones dermatológicas ligadas a patologías de queratinización que implican diferenciación y proliferación. En particular, el acné vulgar, el acné comedónico o polimórfico, el acné nodulocístico, el acné conglobata, el acné senil y los acnés secundarios tales como el acné solar, medicamentoso u ocupacional, para otros tipos de patologías de queratinización, en especial ictiosis, condiciones ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratoderma palmoplantar, leucoplaquia y condiciones leucoplaquiformes o líquen y líquen plano, patologías dermatológicas que tienen un componente inflamatorio o inmunoalérgico, en particular, todas las formas de psoriasis, tanto cutánea como mucosa o ungueal, y el reumatismo psoriásico y atopia cutánea tal como atopia eczemática o respiratoria, piel seca, inflamación de la piel, eritema solar, alergias de la piel u otras patologías de la piel, de la epidermis y de la dermis. La presente invención contempla el tratamiento de patologías de la piel de seres humanos y de animales. En algunas realizaciones, la patología dermatológica tratada por los métodos de la presente invención es la psoriasis. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otras patologías dermatológicas son útiles en la presente invención.

#### D. Métodos de estabilización

20 Se describe un método para estabilizar el calcipotrieno en una composición tópica en forma de emulsión, que comprende una primera etapa de proporcionar calcipotrieno en la que el calcipotrieno es solubilizado en la fase acuosa. Los métodos de la presente invención para estabilizar el calcipotrieno en una composición tópica en emulsión comprende, además, una segunda etapa que comprende proporcionar un agente estabilizante solubilizado en la fase oleosa, en donde el calcipotrieno es estabilizado por la presencia del agente estabilizante aun cuando, sorprendentemente, el estabilizante está presente en una fase diferente. Los métodos de estabilización del calcipotrieno son, por tanto, contrarios a los de las formulaciones convencionales y completamente inesperados.

#### Ejemplos

25 La presente invención será descrita ahora más completamente con referencia a las figuras y a los ejemplos que se acompañan. Ha de entenderse que la descripción que sigue es solamente ilustrativa y no debe ser tomada en modo alguno como restrictiva de la generalidad de la descripción anterior.

Ejemplo 1: Preparación de una composición de aerosol en un recipiente puesto bajo presión.

30 La Espuma de Calcipotrieno es una emulsión de aceite en agua envasada en un recipiente de aluminio que es puesto bajo presión con un propulsor hidrocarbonado (propano/butano).

La Tabla 1 contiene la lista de materiales, la calidad normal y la función de cada material; la composición cuantitativa y la fórmula para un lote de un tamaño de 450 kg.

Tabla 1: Composición cuantitativa de espuma de calcipotrieno al 0,005%

Componente	Función	Tanto por ciento (% p/p)
Calcipotrieno	Ingrediente activo	0,0052
Alcohol cetílico	Emulsionante	1,05
Ciclometicona	Reductor de la viscosidad	5,26
Fosfato sódico dibásico anhidro	Agente de regulación del pH	0,30
Edetato disódico dihidratado	Agente complejante	0,02
Miristato de isopropilo	Reductor de la viscosidad	5,26
Aceite mineral ligero	Agente oclusivo, reductor de la viscosidad	5,26
Fenoxietanol	Agente conservante	0,50
Éter cetostearílico Polioxil 20	Emulsionante	5,26
Propilenglicol	Disolvente, humectante	10,53
Agua purificada	Disolvente	57,07448
Hidróxido de sodio	Agente de regulación del pH	0,01
Monolaurato de sorbitán	Emulsionante	4,21
Parafina blanda blanca	Agente oclusivo	5,26

35 La tabla 1 no incluye el propulsor. El propulsor, propano/butano, es suministrado como una mezcla de, aproximadamente, 55% de propano, 30% de n-butano y 15% de isobutano. Típicamente, el propulsor se añade, aproximadamente, en la proporción de 8 gramos/100 gramos de la formulación-

## Descripción de la fabricación y envasado.

La fabricación del producto medicamentoso tiene lugar en tres etapas principales: la fase oleosa, la fase acuosa y la fase activa. Cualquiera de las etapas en las que el calcipotrieno esté expuesto a la luz se lleva a cabo bajo luz roja para reducir al mínimo la degradación potencial. También se reduce al mínimo la exposición al calor.

- 5 1. Las cantidades requeridas de parafina blanda blanca, aceite mineral ligero, miristato de isopropilo, monolaurato de sorbitán, alcohol cetílico y fenoxietanol, se añaden individualmente al recipiente principal de fabricación a la iniciación de la fase oleosa. Mientras se mezcla se calienta la fase oleosa y se añade la cantidad requerida de ciclometicona. Se mezclan los ingredientes hasta que la solución es uniforme.
- 10 2. Las cantidades requeridas de agua purificada, edetato disódico dihidratado y fosfato sódico dibásico anhidro se añaden individualmente al recipiente que contiene la fase acuosa a la iniciación de la fase acuosa. Mientras se mezcla, se calienta la fase acuosa y se añade la cantidad requerida de éter cetostearílico polioxil 20. Se mezclan los ingredientes hasta disolución completa.
- 15 3. Las cantidades requeridas de agua purificada y de hidróxido de sodio se añaden individualmente al recipiente de la fase de pH a la iniciación de la fase del pH. Se mezclan los ingredientes hasta disolución completa.
4. Se añade la cantidad requerida de propilenglicol al recipiente de la fase activa a la iniciación de la fase activa. Mientras se mezcla, se añade la cantidad requerida de calcipotrieno. Se calienta la fase activa y se mezcla hasta disolución completa.
- 20 5. Aproximadamente el 70% de la fase acuosa se añade a la fase oleosa contenida en el recipiente principal de fabricación. Se mezcla y se calienta la mezcla obtenida. El resto de la fase acuosa (aproximadamente 30%) se enfría.
6. El contenido del recipiente principal de fabricación se mezcla continuamente y se enfría lentamente.
7. El resto de la mezcla de la fase acuosa (aproximadamente 30%) se añade luego al recipiente principal de fabricación mientras se enfría simultáneamente.
- 25 8. La fase de pH se añade a la mezcla existente en el recipiente principal de fabricación mezclando continuamente.
9. La fase activa se añade a la mezcla contenida en el recipiente principal de fabricación. La mezcla de la formulación del lote se mezcla continuamente y se enfría.
10. Se distribuye en cada envase la cantidad apropiada de la formulación del lote.
- 30 11. Se coloca la válvula en el envase después de hecho el vacío.
12. Los envases se transportan luego a una zona de gasificación a prueba de fuego donde se inyecta en el envase a través de la válvula una cantidad apropiada del propulsor (propano/butano).
13. Se aplica un actuante y después se coloca sobre la parte superior del envase un capuchón de cobertura

- En la etapa 4 del procedimiento operatorio anterior, se añade propilenglicol en la fase activa. Se ha encontrado que añadiendo el poliol en la fase activa se forma una microemulsión o una emulsión submicrométrica. En ciertos casos es posible fabricar de modo reproducible a baja temperatura partículas submicrométricas en el intervalo de 100-600 nm estando la mayoría de las partículas en el intervalo de 100-200 nm. La exclusión de propilenglicol de la mezcla inicial de las fases acuosa/oleosa parece permitir que los tensioactivos se empaqueten en una estructura de microemulsión y con ayuda de manipulación de la temperatura, que se fijen en el sitio.

Ejemplo 2: Método de tratamiento de la psoriasis empleando una composición de calcipotrieno en forma de espuma

- 40 Se hace uso de un estudio in vitro de penetración de la piel para comparar el paso a través de la piel del calcipotrieno procedente de formulaciones en forma de espumas que contienen 0%, 10% ó 20% de propilenglicol, con el de una formulación en forma de pomada. La comparación permite una nueva percepción de la importancia de los resultados farmacocinéticos no clínicos y humanos descritos en la bibliografía científica con respecto a las formulaciones en forma de espumas.
- 45 Piel sana de abdomen humano obtenida dentro de 24 horas después de operación quirúrgica, es dermatomada hasta obtener un grosor de, aproximadamente, 0,25 mm, y ajustada en celdillas de difusión de flujo a través (PermeGear Inc. Bethlehem, PA) con una zona de exposición de 0,64 cm<sup>2</sup>. Las celdillas se mantienen a 37°C ± 0,2°C durante el curso del experimento. Cada formulación de ensayo se aplica a secciones de la piel en dosis de 18 μl/0,64 cm<sup>2</sup>, durante 24 horas. El fluido receptor es bombeado a través de la cámara receptora a una velocidad de ~ 0,33 ml/h.
- 50

Al cabo de 24 horas se lava la superficie de la piel con 20 μl de acetonitrilo, se limpia dos veces con papel de seda y se desviste dos veces con cinta transparente. La epidermis y la dermis se separan con calor colocando la piel sobre un bloque calefactor de 50°C durante 1,5 minutos. Los lavados, los papeles de seda y las cintas, la epidermis y la dermis, y el fluido del receptor, son todos analizados para determinar el contenido del fármaco empleando HPLC.

- 55 Este modelo de penetración de la piel, in vitro, ha puesto de manifiesto que es una herramienta valiosa para comparar la eficacia de formulaciones de uso tópico con respecto a la penetración de la piel y los perfiles de distribución de la piel.

Ejemplo 3: Estudio de penetración de la piel de crema de calcipotrieno frente a la composición de espuma de la invención

5 Los resultados indican que la espuma de la invención distribuye a la epidermis y a la dermis cantidades de Calcipotrieno que pueden medirse. Además, existe una correlación entre la concentración de propilenglicol de la formulación de la invención y la cantidad acumulativa de calcipotrieno en la piel. La baja viscosidad del material de la espuma mejora ventajosamente la difusión/absorción en comparación con la crema comercial. Aun más, la formulación de la invención no es cristalina y por tanto el ingrediente activo penetra más rápidamente comparado con la formulación de la crema.

Ejemplo 4: Ejemplo comparativo

10 La Tabla 2 expone una comparación de diversas propiedades físicas de una realización de la invención en comparación con formulaciones de la técnica anterior.

Tabla 2

Productos	(1) Emulsión (agua-en-aceite)	(2) Solución	(3) Emulsión (aceite-en-agua)	(4) Emulsión (aceite-en-agua)
Descripción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomada</li> <li>• Cristales dispersos en la fase acuosa</li> <li>• Fase acuosa dispersa en parafina blanda</li> </ul> <p>→ Dispersión de cristales → Pomada (en gran parte anhidra) → Viscosidad alta → Grasienta</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solución para el cuero cabelludo</li> <li>• Cristales disueltos en IPA/agua → Solución</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crema</li> <li>• Cristales de monohidrato dispersos en agua</li> <li>• Dispersión cristalina acuosa añadida a crema aceite-en-agua → dispersión de cristales</li> </ul> <p>→ Viscosidad media-alta</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espuma de la invención</li> <li>• Cristales disueltos en disolvente orgánico miscible con agua</li> <li>• Solución activa añadida a emulsión submicrométrica aceite-en-agua</li> <li>• Solución coloidal solución</li> </ul> <p>→ Viscosidad baja: dispersión/absorción mejoradas. No cristalina: No es necesario moler/ el compuesto activo penetra más aprisa</p>
Contiene parafina blanda	√	X	√	√
Alcohol	X	√(50%)	X	√(≤ 10%)
¿Escozor real?	X	√ Niveles altos ocasionan escozor	X	X

15 Como ilustra la Tabla 2, comparando la espuma de calcipotrieno de la invención con la pomada de calcipotrieno en cuanto concierne a sus propiedades oclusivas (lo que conduce a una penetración intensificada), la espuma y la pomada son similares. Sin embargo, la espuma es muy superior puesto que, ventajosamente, no es grasienta y es elegante desde el punto de vista cosmético. Además, comparando la espuma de calcipotrieno de la invención con una solución de calcipotrieno para uso en el cuero cabelludo, en cuanto concierne a la viscosidad y la capacidad de dispersión, los vehículos son similares. Sin embargo, la espuma de la invención no contiene, ventajosamente, cantidades grandes de alcohol y por consiguiente produce menos escozor en la piel.

20

Ejemplo 5:

A. Formulación de calcipotrieno en forma de espuma

Tabla 3

Nombre	%(p/p)
Alcohol de C <sub>16</sub>	1,00
Alcohol de C <sub>18</sub>	1,00
Aceite mineral	6,00
Parafina blanda	1,00
Miristato de isopropilo	0,50
Éster cetostearílico polioxil 20	2,50
Vitamina E	0,002
Agua destilada	77,853
Edetato disódico dihidratado	0,06
Fosfato sódico dibásico, anhidro	0,08
Propilenglicol	10,0000
Calcipotrieno anhidro	0,0050
Total	100,000
Propulsor (A70)	7,88

5

D. Descripción de proceso de fabricación

1. A temperatura ambiente, las cantidades requeridas de alcohol de C<sub>16</sub> y alcohol de C<sub>18</sub>, aceite mineral ligero, parafina blanda blanca, miristato de isopropilo, éster cetostearílico polioxil 20 y vitamina E, se añaden individualmente al tanque principal de preparación a la iniciación de la fase oleosa.

10 2. Mientras se mezcla, se calienta la fase oleosa. Se mezclan los ingredientes hasta que la solución es uniforme.

3. A temperatura ambiente, las cantidades requeridas de agua purificada, edetato disódico dihidratado y fosfato sódico dibásico anhidro, se añaden individualmente al tanque de acero inoxidable de la fase acosa a la iniciación de la fase acuosa.

15 4. Mientras se mezcla, se calienta la fase acuosa. Los ingredientes se mezclan hasta disolución completa.

5. A temperatura ambiente, la cantidad requerida de propilenglicol se añade al tanque de acero inoxidable de la fase activa a la iniciación de la fase activa.

20 6. El tanque de acero inoxidable de la fase activa se tapa con un plástico negro. Mientras se mezcla bajo luz amarilla, se calienta el propilenglicol. Mientras se continúa mezclando se añade la cantidad requerida de calcipotrieno- La fase activa se mezcla hasta que tiene lugar la disolución completa.

7. Se añade la fase acuosa a la fase oleosa del tanque principal de preparación al tiempo que se mezcla.

8. El contenido del tanque principal de preparación se mezcla continuamente.

9. La fase activa se añade a la mezcla del tanque principal de preparación. La mezcla de emulsión a granel se mezcla continuamente hasta obtener una mezcla uniforme.

10. A temperatura ambiente, se distribuye en cada envase la cantidad apropiada de la solución a granel.

25 Ejemplo 6: Formulación de espuma con estabilidad aumentada

En ciertos casos, las formulaciones de espuma de la presente invención son formulaciones sustancialmente exentas de etanol y sustancialmente exentas de isopropanol (p.ej. menos de 5%), Inesperadamente, cuando se añade a la fase oleosa alfa-tocoferol como agente estabilizante se produce una estabilidad aumentada que conduce a menos degradación del calcipotrieno que con otros agentes estabilizantes. Las emulsiones de la presente invención poseen, en verdad, ventajas sorprendentemente inesperadas, ya que el calcipotrieno y el agente estabilizante se agregan a fases diferentes. La emulsión permite una estabilidad aumentada, intensificada, no posible con formulaciones de la técnica anterior

35 Con referencia a la Fig. 4A, se exponen los resultados de un estudio de estabilidad en el que una formulación de calcipotrieno en forma de espuma, sin tocoferol, se degrada rápidamente. Los resultados se exponen para un estudio de 12 semanas a 40°C. Sin embargo, como muestra la Fig. 4B, la adición de alfa-tocoferol a la formulación intensifica inesperadamente la estabilidad. Los resultados se exponen para un estudio de 12 semanas a 40°C.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una composición tópica en emulsión aceite-en-agua, cuya composición tópica en emulsión aceite-en-agua comprende:
- 5 Una fase acuosa y una fase oleosa;  
 calcipotrieno, en donde el calcipotrieno está solubilizado en dicha fase acuosa y un estabilizante está solubilizado en dicha fase oleosa;  
 un emulsionante;  
 un agente oclusivo
- 10 un codisolvente orgánico;  
 un propulsor de aerosol; y  
 en donde dicha emulsión es una emulsión en aerosol que es una espuma cuando se libera desde un recipiente puesto bajo presión, y el estabilizante evita la oxidación del calcipotrieno.
- 2.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 1, en la que dicho estabilizante es la vitamina E
- 15 3.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 1, en donde dicho calcipotrieno está presente en una cantidad de 0,0001% a 10% en peso, basada en el peso total de la composición.
- 4.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 1, en donde dicha emulsión comprende agua en una cantidad hasta 90% en peso, basada en el peso total de la composición.
- 5.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 4, en donde dicha emulsión comprende agua en una cantidad de 70% a 90% en peso, basada en el peso total de la composición.
- 20 6.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 1, en donde dicho emulsionante se selecciona del grupo que consiste en un tensioactivo no iónico, catiónico o aniónico, un alcohol graso, un ácido graso y sales de los ácidos grasos.
- 7.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 6, en donde dicho emulsionante es una mezcla de un alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> y un éter de un alcohol graso polioxietileno.
- 25 8.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 7, en donde dicho alcohol de C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> se selecciona del grupo que consiste en alcohol cetílico, alcohol estearílico y una de sus mezclas.
- 9.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 1, en donde dicho emulsionante está presente en una cantidad de 2% a 5% en peso, basada en el peso total de la composición.
- 30 10.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 1, en donde dicho agente oclusivo se selecciona del grupo que consiste en un aceite mineral, grasa, parafina blanda, un ácido graso, una grasa animal, una grasa vegetal, un polímero insoluble en agua y una de sus mezclas.
- 11.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 1, en donde el agente oclusivo está presente en una cantidad de 1% a 55% en peso, basada en el peso total de la composición.
- 35 12.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 11, en donde el agente oclusivo está presente en una cantidad de 1% a 10% en peso, basada en el peso total de la composición.
- 13.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 1, que comprende, además, un agente de regulación del pH, en donde el pH de la composición es de 4 a 9.
- 14.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 1, que comprende, además, un reductor de la viscosidad.
- 40 15.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 1, en donde dicho propulsor de aerosol se selecciona del grupo que consiste en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono, éter dimetilico, un hidrofluorocarbono y una de sus mezclas.
- 16.- La emulsión tópica aceite-en-agua según la reivindicación 15, en donde dicho propulsor de aerosol comprende una mezcla de hidrocarburos.
- 45 17.- La emulsión tópica aceite-en-agua según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para uso en el tratamiento de una patología dermatológica.
- 18.- La emulsión tópica aceite en agua según la reivindicación 17, en donde la patología dermatológica es la psoriasis.

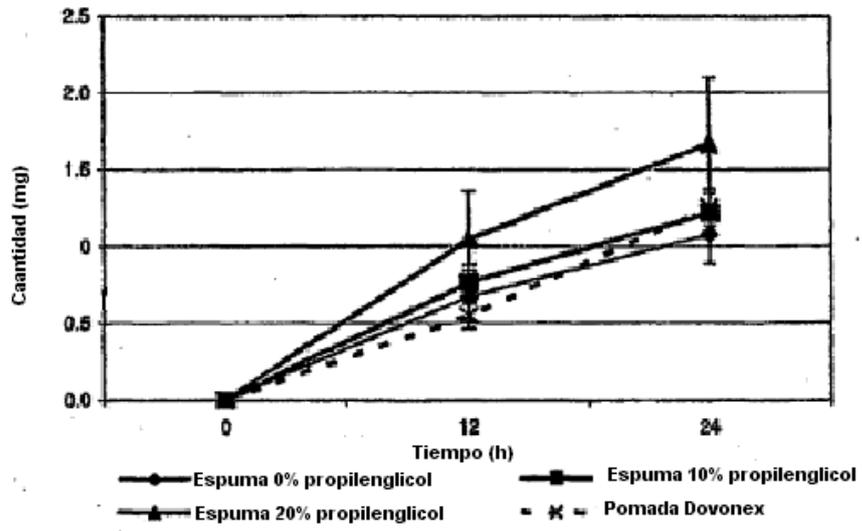


Fig. 1

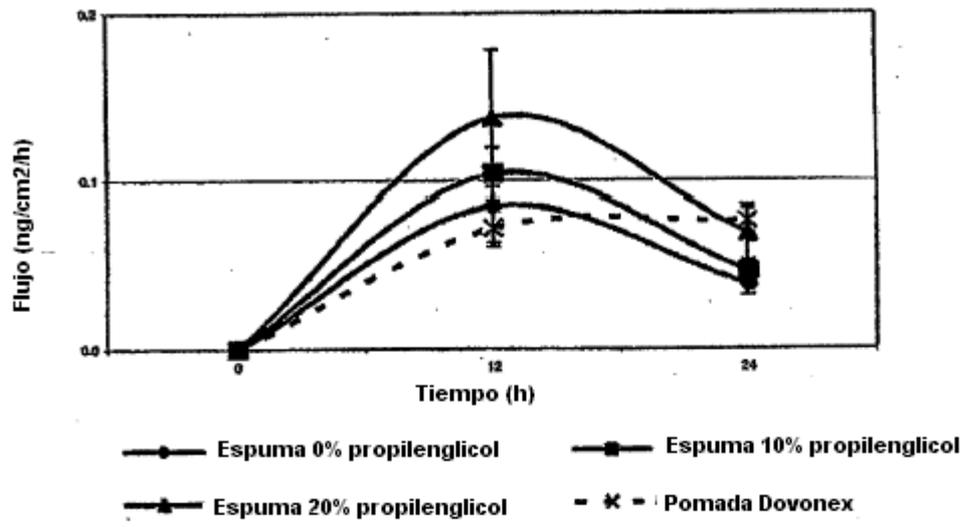


Fig. 2

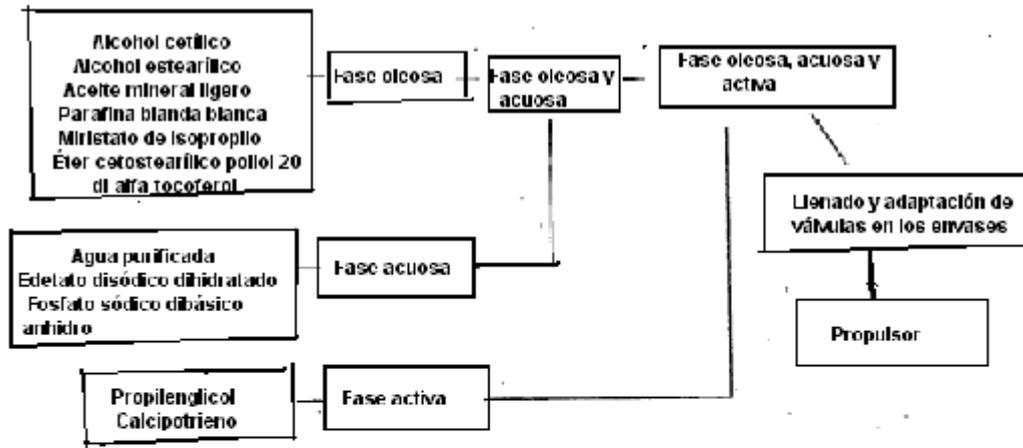


Fig. 3

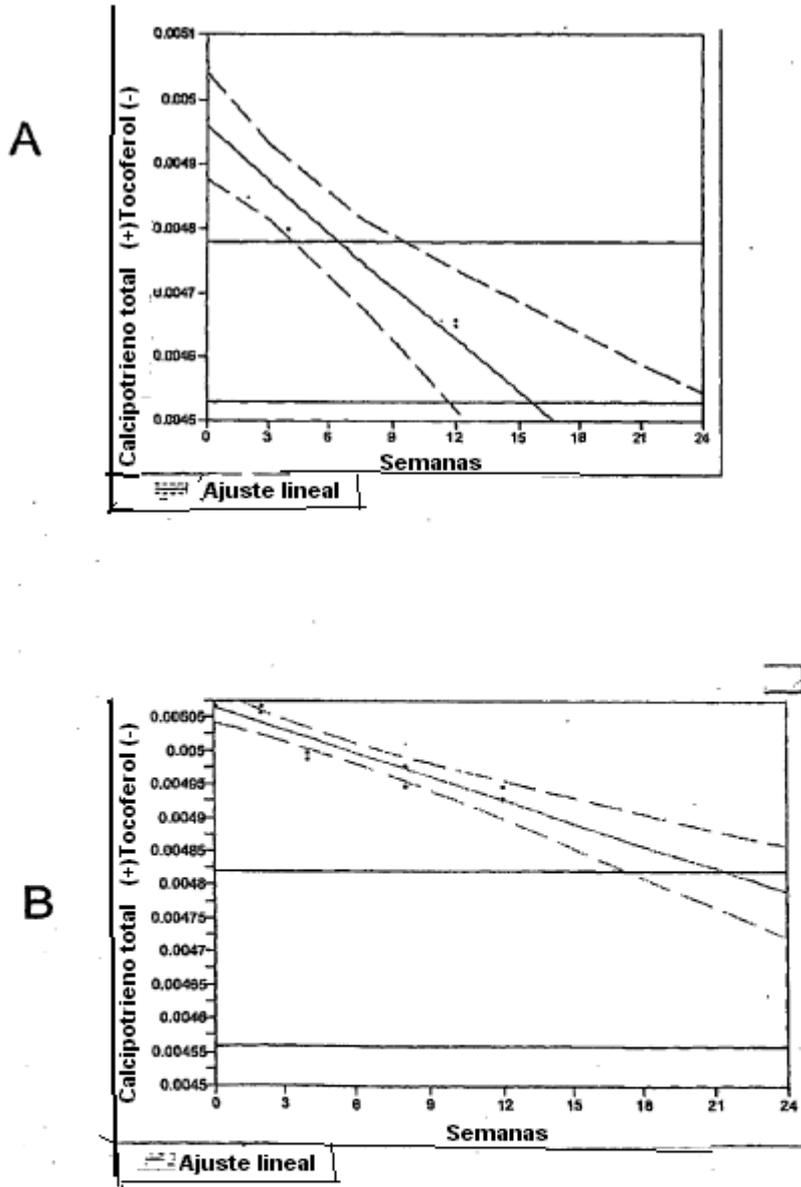


Fig. 4