

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 040**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
B01F 3/08 (2006.01)
B01F 3/20 (2006.01)
B01F 3/22 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2005 E 05775966 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1796636**

54 Título: **Proceso y composiciones de microemulsión y emulsión submicrónica**

30 Prioridad:

31.08.2004 US 606278 P
12.04.2005 US 670722 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2013

73 Titular/es:

STIEFEL RESEARCH AUSTRALIA PTY LTD
(100.0%)
8 MACRO COURT
ROWVILLE VIC 3178, AU

72 Inventor/es:

LARM, MARIA, GRAZIELLA;
HARDING, RONALD;
VIJAYAKUMAR, PREMA;
ABRAM, ALBERT, ZORKO;
JOHNSTON, MICHAEL y
SUN, PHOEBE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 429 040 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

Proceso y composiciones de microemulsión y emulsión submicrónica

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un método de formulación de microemulsiones y emulsiones sub-micrónicas útiles en aplicaciones cosméticas y terapéuticas en el campo de la dermatología. En particular, la invención se refiere a métodos de formulación de microemulsiones y emulsiones sub-micrónicas estables que contienen ingredientes conocidos por alterar el estado físico de la formulación. La invención también se refiere a las composiciones de microemulsión y emulsión sub-micrónica cosméticas y terapéuticas que surgen de dichos métodos. Esta invención abarca los métodos de tratamiento cosmético y terapéutico que usan las microemulsiones y emulsiones sub-micrónicas, así como los usos de las composiciones derivadas del método de formulación en los tratamientos apropiados.

Antecedentes

15 El tamaño de una partícula es crítico para su capacidad para atravesar la barrera cutánea y por tanto para su capacidad para administrar un ingrediente farmacéuticamente activo para el tratamiento de afecciones médicas locales o sistémicas del paciente en cuestión. Según las partículas van siendo más pequeñas (particularmente por debajo de los 100 nm), aumenta el porcentaje de área superficial expuesta de una partícula en relación a su volumen total respecto a un material no refinado, y por tanto aumenta su eficacia potencial.

Las características de las partículas sub-micrónicas en su aplicación a la administración de ingredientes farmacéuticamente activos a través de la barrera cutánea pueden resumirse como se indica a continuación:

Tamaño de partícula	Descripción	Características
300-1000 nm	Emulsión	Líquido lechoso, blanco azulado, estabilidad física razonable. Las partículas residen sobre la superficie de la piel → administración transdermal.
100-300 nm	Emulsión sub-micrónica	Líquido translúcido azulado. Estabilidad física aumentada. Las partículas residen sobre la superficie de la piel → administración transdermal mejorada.
10-100 nm	Microemulsión	Líquido translúcido-transparente. Estabilidad física excelente. Las partículas residen sobre la superficie de la piel → administración transdermal mejorada.
<5 nm	Nanopartículas/ nano-dispersión/ micelas	Líquido translúcido-transparente. Estabilidad física excelente. Las partículas residen sobre la superficie de la piel, dentro de la capa córnea y en los folículos pilosos → administración transdermal óptima.

20 Debido a las características deseables de las denominadas microemulsiones, y de las emulsiones sub-micrónicas, se han dedicado esfuerzos a perfeccionar los medios para su fabricación. Esencialmente, la relación mucho mayor de emulsionante a fase dispersa es la característica que diferencia una microemulsión de una macroemulsión. El objetivo es estabilizar fases oleaginosas en fases acuosas, o viceversa. La naturaleza del emulsionante (o tensoactivo) usado obviamente es muy importante. Las microemulsiones de aceite en agua son particularmente difíciles de formular y, hablando de forma general, simplemente adaptando el modo, o el medio de homogeneización, o aumentando la cantidad de emulsionante presente no se garantiza que el producto sea una microemulsión. Se ha publicado que la elección de emulsionante es crítica para el éxito de la formulación (BK: MicroEmulsions Theory and Practice, Prince, Leon (ed.) pág. 33-50, Academic Press, Nueva York, EE.UU., 1977).

30 Los sistemas de agua en aceite se preparan mezclando el aceite y el emulsionante, aplicando un poco de calor cuando es necesario, y a continuación añadiendo agua. La cantidad de agua que puede añadirse a un sistema dado de emulsionante y aceite puede no ser siempre suficientemente elevada para la aplicación que se tenga en mente. En ese caso, se hace necesario probar otros emulsionantes. Cuando se encuentra uno que permite la cantidad de agua deseada, puede ser conveniente desde el punto de vista del procesado añadir la mezcla de emulsionante y aceite al agua. Nuevamente, el calentamiento del sistema puede acelerar el proceso de mezclado. En los sistemas de aceite, agua y emulsionante que son capaces de formar microemulsiones, el orden de mezcla no afecta al resultado final.

40 El modo más sencillo para preparar una microemulsión de aceite en agua es mezclar el aceite y el emulsionante y a continuación verter dicha mezcla líquida sobre el agua con una agitación moderada. Otra técnica consiste en preparar una macroemulsión bruta del aceite y uno de los emulsionantes, por ejemplo, un jabón. Usando pequeños volúmenes de agua se forma un gel. A continuación este gel es cambiado a una disolución transparente mediante

valoración con un segundo agente superficialmente activo tal como un alcohol. Este sistema puede transformarse entonces en una microemulsión opalescente de aceite en agua con la concentración deseada mediante la adición de más agua. Sin embargo, el método de preparación de una microemulsión de aceite en agua más habitual por mucho, especialmente en la etapa de ensayo y error, es el denominado proceso de inversión.

5 En la práctica real, los aceites que son capaces de ser microemulsionados, es decir los “aceites emulsionables”, al contrario que los que pueden dispersarse en una disolución micelar, se invierten por la adición lenta de agua desde una dispersión fluida de agua en aceite a través de una etapa de gel viscoelástico hasta una microemulsión de aceite en agua. Se puede emplear el 100% de emulsionante respecto al peso de aceite. Tras un mezclado cuidadoso, calentando si es necesario, se añade el agua a la mezcla en un vaso de precipitados. Esto se realiza en
10 alícuotas pequeñas sucesivas. Si la química es correcta, primero se forma una dispersión de agua en aceite transparente. Ésta es fluida. Según se añade más agua, en volúmenes aproximadamente iguales de agua y mezcla aceite/emulsionante, el sistema comienza a volverse más viscoso. Según se añade más agua, se vuelve más viscoso, finalmente convirtiéndose en un gel pesado. En este punto, frecuentemente es útil aplicar calor para aligerar el gel y facilitar el tránsito por esta etapa. Con la adición de más agua, el gel finalmente se aligera para formar una
15 microemulsión fluida de aceite en agua que puede identificarse fácilmente por su transparencia u opalescencia.

Las etapas intermedias de gel altamente viscoso no son microemulsiones, pero a veces se las denomina así, como en el caso de los geles de rizado usados como pomadas para el pelo. Estos sistemas en realidad son fases líquidas cristalinas y se producen debido a la secuencia particular de mezclado empleada en la formación de la microemulsión.

20 Dada la importancia del emulsionante para la formulación exitosa de la microemulsión, se han desarrollado sistemas para ayudar en la selección del emulsionante. Uno de dichos sistemas (Shiroda, K., J. Colloid Interface Sci, 24, 4 (1967)) es el que se basa en la temperatura a la cual es emulsionante produce que una emulsión de aceite en agua se invierta en una emulsión de agua en aceite. Se conoce como el Sistema de Temperatura de Inversión de Fase (PIT, del inglés “Phase Inversion Temperature”). Proporciona información sobre varios aceites, relaciones de volúmenes de fases, y la concentración de emulsionante requerida. El sistema se basa en la proposición de que el
25 equilibrio hidrofílico lipofílico (HLB, del inglés “hydrophilic lipophilic balance”) de un tensioactivo no iónico cambia con la temperatura y en que la inversión del tipo de emulsión se produce cuando las tendencias hidrofílicas y lipofílicas del emulsionante se equilibran unas con las otras. A esta temperatura no se forma emulsión. Las emulsiones estabilizadas con agentes no iónicos son del tipo aceite en agua a baja temperatura y se invierten a tipos de agua en aceite a temperatura elevada. No hace falta decir que el uso de más de un emulsionante en una composición puede influir positivamente en la formulación de una microemulsión. Las técnicas PIT requieren de un aporte significativo de energía para alcanzar una emulsión sub-micrónica. El proceso requiere una elevada temperatura para hacer hidrofóbico el tensioactivo etoxilado, con lo que la emulsión de aceite en agua se convierte en una emulsión de agua en aceite, y después, la conversión de la dispersión de agua en aceite en una dispersión de aceite en agua se lleva a cabo mediante el posterior enfriamiento de la formulación. Aunque sólo sea por el efecto degradativo que tiene el
30 calor sobre determinados ingredientes activos, sería deseable reducir los requerimientos de energía para dichos procesos, ya que probablemente esto reduzca el riesgo de cristalización de ingredientes activos poco solubles que se produce en el ciclo de temperaturas normal del producto almacenado.

35 La tecnología de microemulsión ha sido objeto de investigación relativamente intensa desde finales de la década de 1950, cuando se desarrollaron por primera vez los geles para el pelo que emplean esta tecnología.

Una patente, la US 6.333.362 (L'OREAL), describe una emulsión espumante ultrafina de aceite en agua en la que el tamaño de partícula de las partículas de aceite que constituyen la fase de aceite oscila entre 50 y 1000 nm. Se usa la técnica PIT para fabricar la formulación. El Ejemplo 1 describe una formulación como la siguiente:

Fase 1	%
Dicapril éter	7,7
Isocetil estearato	3,0
Cetearil isononanoato	4,0
Beheneth-9	4,5

Fase 2	%
Agua destilada	14,7
Conservante	q.s.

45

Fase 3	%
Agua destilada	q.s. 100
Sulfato sódico de lauril éter	5,0

5 en la que el sulfato sódico de lauril éter de la fase 3 actúa como agente espumante al dispensar el producto desde su recipiente presurizado. Para preparar la formulación, las fases 1 y 2 fueron calentadas por separado a 60°C y se homogeneizaron. La fase 2 se vertió lentamente, con agitación, sobre la fase 1 y la mezcla se calentó hasta la temperatura de inversión de fase, que era aproximadamente 85°C. Se detuvo el calentamiento y se vertió la fase 3 sin calentar, y se dejó enfriar la mezcla manteniendo una agitación lenta.

10 En la técnica se conocen nanoemulsiones que contienen una fase lipídica anfifílica compuesta por fosfolípidos, agua y aceite. Estas emulsiones presentan la desventaja de ser inestables durante el almacenamiento a las temperaturas de almacenamiento convencionales, es decir entre 0 y 45°C. Conducen a composiciones amarillas y producen olores rancios que se desarrollan varios días después del almacenamiento. Un ejemplo de este tipo de emulsiones se describe en el documento WO 03/08222 (BEIERDORF AG).

15 En la práctica, existen retos en la formulación de microemulsiones. Es necesario realizar un seguimiento cuidadoso del punto al cual la composición se invierte desde una formulación de aceite en agua o de agua en aceite, respectivamente, a una formulación de agua en aceite o de aceite en agua, conocido con el "punto fijo". Si el punto fijo no se alcanza antes de que el producto sea vertido, la inversión no se producirá, y por tanto no se logrará una microemulsión. En particular, puede ser difícil alcanzar y mantener puntos fijos elevados. Se pueden usar aditivos para disminuir el punto fijo pero éstos también pueden producir el efecto de desestabilizar la microemulsión dando como resultado una alteración no deseada de la viscosidad de la microemulsión, turbidez, y también pueden producir una pérdida de carácter invertible en general. Además, aunque pueden ser deseables niveles elevados de emulsionante, por otro lado un contenido elevado de emulsionante puede producir irritación cutánea y ocular al usuario.

25 El propilenglicol, que se incluye de manera deseable en composiciones dermatológicas por su capacidad como potenciador de la penetración, es un aditivo del cual se ha publicado que es no deseable en la tecnología de microemulsión debido a su potencial para alterar o desestabilizar la formulación. La solicitud de patente WO 94/08603 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) muestra cómo evitar el propilenglicol y otros co-tensioactivos de polihidroxi alcohol debido a los problemas de procesado y estabilidad que generan.

Otro ingrediente que es deseable en aplicaciones dermatológicas es la vaselina usada por sus propiedades oclusivas y emolientes. Sin embargo, debido a su viscosidad, se considera que es demasiado difícil de incorporar a formulaciones de microemulsión.

30 Otro reto en la aplicación de microemulsiones al campo de la dermatología es la solubilización de los ingredientes farmacéuticamente activos en la formulación. Algunos ingredientes farmacéuticamente activos son altamente solubles en agua, o alternativamente son altamente solubles en aceite. Otros son poco solubles. Un ingrediente farmacéuticamente activo en disolución proporciona una mejor penetración que uno en suspensión, y ambos proporcionan una mejor penetración que un fármaco en forma sólida. En el caso en el que el ingrediente farmacéuticamente activo no se solubilice fácilmente, es obvia la necesidad de un aditivo tal como propilenglicol que pueda ayudar en la penetración, pero también la facilidad de formación de una microemulsión disminuye.

40 En vista de lo anterior, un objetivo de la invención es identificar métodos para formular microemulsiones y formulaciones de emulsión sub-micrónica que puedan actuar como un vehículo para la administración de un ingrediente farmacéuticamente activo a través de la barrera cutánea para fines cosméticos o terapéuticos. Un objetivo secundario es lograr un medio para incorporar una o más sustancias de interrupción de la microemulsión, tal como propilenglicol y/o vaselina, dentro de dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica, a la vez que se mantiene la viscosidad, apariencia, estabilidad y eficacia de la formulación.

Sumario de la invención

45 Se proporciona un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición de microemulsión o emulsión sub-micrónica de aceite en agua (O/W, del inglés "Oil in Water") para la administración dérmica de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, incluyendo dicho método las etapas de:

- a) mezclar una primera parte que incluye al menos uno del grupo que consiste en aceites animales, minerales o vegetales, silanos, siloxanos, ésteres, ácidos grasos, grasas, compuestos halogenados o alcoholes alcoxilados; y uno o más tensioactivos lipofílicos, y
- 50 una segunda parte que incluye agua y al menos un tensioactivo hidrofílico para alcanzar homogeneidad,

- b) calentar la mezcla de la etapa a) hasta una temperatura de reunión de fases en el intervalo de 40-99°C, preferiblemente 45-95°C, más preferiblemente 65-85°C, con mezclado continuo para obtener una microemulsión o emulsión sub-micrónica de aceite en agua,
- c) permitir que dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica se enfríe, y
- 5 d) añadir una tercera parte a dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica a una temperatura de entre 2°C y dicha temperatura de reunión de fase, siendo dicha tercera parte, si es necesario, premezclada y calentada hasta que los componentes se disuelven, e incluyendo al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en compuestos no tensioactivos de tipo anfifílico, tensioactivo y agua con la condición de que cuando la tercera parte incluya agua también incluye un compuesto de tipo anfifílico no tensioactivo y/o un
- 10 tensioactivo.

La temperatura de reunión de fases se puede determinar visualmente logrando translucidez en la composición, o midiendo la conductividad que alcanza un máximo y luego se mantiene plana mientras se produce la reunión de fases.

- 15 Se ha descubierto que si se añade un compuesto de tipo anfifílico no tensioactivo tal como el poliol junto con la segunda parte, como sería el caso de forma convencional, no se forma una microemulsión o emulsión sub-micrónica. Sin embargo, añadiendo la denominada tercera parte, se produce la reunión de fases a una menor temperatura de la que sería de esperar, y además esta fase parece ayudar a mantener las características de la microemulsión o emulsión sub-micrónica de la formulación durante el almacenamiento a temperaturas normales.

- 20 La fase acuosa de la microemulsión o emulsión sub-micrónica se añade de forma deseable en dos alícuotas; en alícuotas más preferiblemente de aproximadamente 70% y 30% en peso de la fase acuosa total. Aún más preferiblemente, la segunda alícuota se añade después de que se haya formado la microemulsión o emulsión sub-micrónica, a una temperatura sustancialmente por debajo de la temperatura de la primera alícuota, y a una velocidad elevada de tal modo que se reduce la temperatura global de la composición preferiblemente por debajo de aproximadamente 60°C, con lo que se fija la estructura de la microemulsión o emulsión sub-micrónica.

- 25 De forma adecuada se puede incorporar un ingrediente farmacéuticamente activo en una cualquiera o más de las tres partes de la formulación durante la preparación. La parte más apropiada de incorporación dependerá de las características de solubilidad del ingrediente farmacéuticamente activo y del perfil de liberación preferido de la formulación resultante. El ingrediente farmacéuticamente activo preferiblemente es uno que sea insoluble o solo poco soluble en agua. Preferiblemente, el ingrediente farmacéuticamente activo es uno o más compuestos
- 30 insolubles en agua seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides, desonide, clobetasol, betametasona, análogos de vitamina D y análogos de vitamina A.

También se incorpora de forma deseable en las microemulsiones o emulsiones sub-micrónicas un agente oclusivo que tenga el efecto de añadir calidad de emoliente a la formulación mediante la inclusión de una preparación de la primera parte de la composición. Preferiblemente el agente oclusivo es vaselina.

- 35 La microemulsión o emulsión sub-micrónica que resulta del proceso es gaseada de forma deseable usando un propelente adecuado de tal modo que sea administrable en forma de espuma o mus.

Una forma preferida de este proceso para la preparación de una composición de microemulsión o emulsión sub-micrónica para administración dérmica de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, incluye las etapas de:

- 40 a) calentar una primera parte que incluye al menos uno del grupo que consiste en aceites animales, minerales o vegetales, silanos, siloxanos, ésteres, ácidos grasos, grasas, compuestos halogenados o alcoholes alcoxilados, y uno o más tensioactivos lipofílicos a una temperatura de 40-99°C, preferiblemente de 45-95°C y más preferiblemente de 65-85°C, y mezclar hasta homogeneidad,
- 45 b) calentar una segunda parte que incluye agua y al menos un tensioactivo hidrofílico hasta una temperatura de 40-99°C, preferiblemente de 45-95°C y más preferiblemente de 65-85°C, y mezclar hasta alcanzar homogeneidad,
- c) añadir dicha segunda parte a dicha primera parte a una temperatura de 40-99°C, preferiblemente de 45-95°C, más preferiblemente de 65-85°C, mezclando continuamente, con lo que se forma una microemulsión o emulsión sub-micrónica a una temperatura de reunión de fases,
- 50 d) permitir que dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica se enfríe, y
- e) añadir una tercera parte a dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica a una temperatura entre la temperatura ambiente y dicha temperatura de reunión de fases, habiendo sido premezclada dicha tercera parte, y si es necesario calentando hasta que los componentes se disuelvan, e incluyendo al menos un

componente seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de tipo anfífilo no tensioactivo, un tensioactivo y agua, con la condición de que cuando la tercera parte incluya agua también incluye un compuesto de tipo anfífilo no tensioactivo y/o un tensioactivo.

5 También se proporciona una composición de microemulsión o emulsión sub-micrónica para la administración dérmica de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo que incluye una fase oleaginoso dispersada en una fase acuosa, incluyendo dicha fase oleaginoso al menos uno del grupo que consiste en aceites animales, minerales o vegetales, silanos, siloxanos, ésteres, ácidos grasos, grasas, compuestos halogenados o alcoholes alcoxilados; y al menos un tensioactivo lipofílico; e incluyendo dicha fase acuosa al menos un tensioactivo hidrofílico, agua y opcionalmente un compuesto anfífilo no tensioactivo, siendo la relación másica del al menos un tensioactivo hidrofílico respecto del al menos un tensioactivo lipofílico de aproximadamente 9,0:1,0 a 2,0:3,0. Preferiblemente, la composición incluye tensioactivos que tienen un número de HLB agregado de entre 8,0 y 15,0, más preferiblemente de entre 10 y 12 y aún más preferiblemente de entre 9,7 y 11,8. Más preferiblemente, el tensioactivo lipofílico tiene un número HLB inferior a 10, y el tensioactivo hidrofílico tiene un número HLB superior a 10.

15 El ingrediente farmacéuticamente activo puede estar, de forma adecuada, en cualquiera o en ambas de dichas fases de aceite y/o agua. La fase más apropiada de incorporación dependerá de las características de solubilidad del ingrediente farmacéuticamente activo y del perfil de liberación preferido de la formulación. El ingrediente farmacéuticamente activo preferiblemente es uno que es insoluble o solo poco soluble en agua. Preferiblemente, el ingrediente farmacéuticamente activo es uno o más compuestos insolubles en agua seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides, desonide, clobetasol, betametasona, análogos de vitamina D y análogos de vitamina A.

20 De forma deseable también se incorpora un agente oclusivo a las microemulsiones o emulsiones sub-micrónicas de la composición. Preferiblemente, el agente oclusivo es vaselina.

La microemulsión o emulsión sub-micrónica se formula preferiblemente como una espuma o mus mediante la inclusión de un propelente adecuado.

25 Además se proporciona una composición de microemulsión o emulsión sub-micrónica, preparada dicha composición mediante un proceso que incluye las etapas de:

a) mezclar una primera parte que incluye al menos uno del grupo que consiste en aceites animales, minerales o vegetales, silanos, siloxanos, ésteres, ácidos grasos, grasas, compuestos halogenados o alcoholes alcoxilados; y uno o más tensioactivos lipofílicos, y

una segunda parte que incluye agua y al menos un tensioactivo hidrofílico para alcanzar homogeneidad,

30 b) calentar la mezcla de la etapa a) hasta una temperatura de reunión de fases en el intervalo de 40-99°C, preferiblemente de 45-95°C, más preferiblemente de 65-85°C, mezclando continuamente para obtener una microemulsión o emulsión sub-micrónica de aceite en agua,

c) permitir que dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica se enfríe, y

35 d) añadir una tercera parte a dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica a una temperatura de entre 2°C y la temperatura de reunión de fases, siendo premezclada si es necesario dicha tercera fase y calentada hasta que los componentes se hayan disuelto e incluyendo al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un compuesto tipo anfífilo no tensioactivo, un tensioactivo y agua, con la condición de que cuando la tercera parte incluya agua también incluye un compuesto de tipo anfífilo no tensioactivo y/o un tensioactivo.

40 La fase acuosa de la microemulsión o emulsión sub-micrónica se añade de forma deseable en dos alícuotas; en alícuotas más preferiblemente de aproximadamente 70% y 30% en peso del total de la fase acuosa. Aún más preferiblemente, se añade la segunda alícuota después de que se haya formado la microemulsión o emulsión sub-micrónica, a una temperatura sustancialmente por debajo de la de primer alícuota, y a una velocidad elevada de tal modo que se reduzca la temperatura global de la composición preferiblemente por debajo de aproximadamente 60°C, con lo que se fija la estructura de la microemulsión o emulsión sub-micrónica.

45 Un ingrediente farmacéuticamente activo se puede incorporar de forma adecuada en una o más de las tres partes de la formulación durante la preparación. La parte más apropiada para la incorporación dependerá de las características de solubilidad del ingrediente farmacéuticamente activo y del perfil de liberación preferido de la formulación resultante. El ingrediente farmacéuticamente activo preferiblemente es uno que es insoluble o solo poco soluble en agua. Preferiblemente, el ingrediente farmacéuticamente activo es uno o más compuestos insolubles en agua seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides, desonide, clobetasol, betametasona, análogos de vitamina D y análogos de vitamina A.

50 También se incorpora de forma deseable un agente oclusivo en las microemulsiones o emulsiones sub-micrónicas mediante inclusión en la preparación de la fase aceite de la composición. Preferiblemente, el agente oclusivo es vaselina.

55

ES 2 429 040 T3

La microemulsión o emulsión sub-micrónica resultante de este proceso deseablemente es gaseada usando un propelente adecuado de tal modo que sea administrable en forma de espuma o mus.

Preferiblemente, se proporciona una composición de microemulsión o emulsión sub-micrónica, preparándose dicha composición mediante un proceso que incluye las etapas de:

- 5 a) calentar una primera parte que incluye al menos uno del grupo que consiste en aceites animales, minerales o vegetales, silanos, siloxanos, ésteres, ácidos grasos, grasas, compuestos halogenados o alcoholes alcoxilados, y
uno o más tensioactivos lipofílicos hasta una temperatura de 40-99°C, preferiblemente 45-95°C, y más preferiblemente de 65-85°C, y mezclar hasta homogeneidad,
- 10 b) calentar una segunda parte que incluye agua y al menos un tensioactivo hidrofílico hasta una temperatura de 40-99°C, preferiblemente de 45-95°C, y más preferiblemente de 65-85°C, y mezclar hasta alcanzar homogeneidad,
- 15 c) añadir dicha segunda parte a dicha primera parte a una temperatura de 40-99°C, preferiblemente de 45-95°C, y más preferiblemente de 65-85°C, mezclando continuamente, con lo que se forma una microemulsión o emulsión sub-micrónica a una temperatura de reunión de fases,
- d) permitir que dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica se enfríe, y
- e) añadir una tercera parte a dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica a una temperatura entre la temperatura ambiente y dicha temperatura de reunión de fases, habiendo sido premezclada dicha tercera parte, y si es necesario calentada hasta que los componentes se disuelven, e incluyendo al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de tipo anfifílico no tensioactivo, un tensioactivo y agua, con la condición de que cuando la tercera parte incluye agua también incluye un compuesto de tipo anfifílico no tensioactivo y/o un tensioactivo.
- 20

La invención proporciona además un método de tratamiento médico o cosmético de una afección dérmica que incluye aplicar a la piel de un paciente que requiera dicho tratamiento una cantidad efectiva de una composición de microemulsión o emulsión sub-micrónica de aceite en agua, que incluye al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, que incluye una fase oleaginoso dispersa en una fase acuosa, incluyendo dicha fase oleaginoso al menos uno del grupo que consiste en aceites animales, minerales o vegetales, silanos, siloxanos, ésteres, ácidos grasos, grasas, compuestos halogenados o alcoholes alcoxilados; y al menos un tensioactivo lipofílico, y dicha fase acuosa incluye al menos un tensioactivo hidrofílico, agua y opcionalmente un compuesto de tipo anfifílico no tensioactivo, siendo la relación másica del al menos un tensioactivo hidrofílico respecto del al menos un tensioactivo lipofílico de aproximadamente 9,0:1,0 a 2,0:3,0.

- 25
- 30

Se puede incorporar de forma adecuada un ingrediente farmacéuticamente activo en una o más fases de la composición. La fase más apropiada para la incorporación dependerá de las características de solubilidad del ingrediente farmacéuticamente activo y del perfil de liberación preferido de la formulación resultante. El ingrediente farmacéuticamente activo preferiblemente es uno que es insoluble o solo ligeramente soluble en agua. Preferiblemente, el ingrediente farmacéuticamente activo es uno o más compuestos insolubles en agua seleccionados del grupo que consiste de corticosteroides, desonide, clobetasol, betametasona, análogos de vitamina D y análogos de vitamina A.

- 35

También se incorpora de forma deseable un agente oclusivo en las microemulsiones o emulsiones sub-micrónicas mediante inclusión en la fase oleaginoso de la composición. Preferiblemente, el agente oclusivo es vaselina.

- 40

La microemulsión o emulsión sub-micrónica se formula preferiblemente como una espuma o mus mediante inclusión de un propelente adecuado.

Además se proporciona un uso de una composición de microemulsión o emulsión sub-micrónica de aceite en agua que incluye una fase oleaginoso dispersa en una fase acuosa, incluyendo dicha fase oleaginoso al menos uno del grupo que consiste en aceites animales, minerales o vegetales, silanos, siloxanos, ésteres, ácidos grasos, grasas, compuestos halogenados o alcoholes alcoxilados; y al menos un tensioactivo lipofílico, y dicha fase acuosa incluye al menos un tensioactivo hidrofílico, agua y opcionalmente un compuesto de tipo anfifílico no tensioactivo, siendo la relación másica del al menos un tensioactivo hidrofílico respecto del al menos un tensioactivo lipofílico de aproximadamente 9,0:1,0 a 2,0:3,0 para la fabricación de una preparación cosmética o médica para el tratamiento de una afección dérmica. Preferiblemente, la composición incluye tensioactivos que tiene un número HLB agregado de entre 8,0 y 15,0, más preferiblemente entre 10 y 12, y aún más preferiblemente entre 9,7 y 11,8. Más preferiblemente, el tensioactivo lipofílico tiene un número HLB inferior a 10, y el tensioactivo hidrofílico tiene un número HLB superior a 10.

- 45
- 50

Un ingrediente farmacéuticamente activo puede incorporarse de manera adecuada a una o más de las fases de la composición durante la preparación. La fase más apropiada para la incorporación dependerá de las características

- 55

de solubilidad del ingrediente farmacéuticamente activo y del perfil de liberación preferido de la formulación resultante. El ingrediente farmacéuticamente activo preferiblemente es uno que es insoluble o poco soluble en agua. Preferiblemente, el ingrediente farmacéuticamente activo es uno o más compuestos insolubles en agua seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides, desonide, clobetasol, betametasona, análogos de vitamina D y análogos de vitamina A.

También se incorpora de forma deseable un agente oclusivo en las microemulsiones o emulsiones sub-micrónicas mediante inclusión en la preparación de la fase oleaginoso de la composición. Preferiblemente, el agente oclusivo es vaselina.

La microemulsión o emulsión sub-micrónica preferiblemente se formula como una espuma o mus mediante la inclusión de un propelente adecuado.

La invención proporciona además, en un proceso para la preparación de una composición de microemulsión o emulsión sub-micrónica de aceite en agua, el uso de una tercera parte en la preparación de dicha composición, incluyendo dicha tercera parte al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de tipo anfílico no tensioactivo, un tensioactivo y agua, con la condición de que cuando la tercera parte incluya agua también incluye un compuesto de tipo anfílico no tensioactivo y/o un compuesto tensioactivo, incorporándose dicha tercera parte a dicha composición posteriormente al establecimiento de una microemulsión o emulsión sub-micrónica formada por una fase oleaginoso que incluye al menos uno del grupo que consiste en aceites animales, minerales o vegetales, silanos, siliconas, ésteres, ácidos grasos, grasas, compuestos halogenados o alcoholes alcoxilados y al menos un tensioactivo lipofílico que es emulsionado en fase acuosa que incluye agua y al menos un tensioactivo hidrofílico mediante un proceso de reunión de fases inducido por la temperatura.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: es un diagrama de flujo esquemático que muestra una realización preferida de la invención en la que se prepara una microemulsión de propionato de clobetasol al 0,05% libre de etanol. El método se describe en detalle en el Ejemplo 6.

Figura 2: es una representación gráfica de un método preferido de preparación de formulaciones según la invención utilizando el corticosteroide propionato de clobetasol.

Figura 3: es una línea temporal de un método preferido de preparación de formulaciones según la invención que utilizan el corticosteroide desonide.

Figura 4: es una representación gráfica del método ilustrado en la línea temporal de la Figura 3.

Figura 5: muestra el efecto sobre la distribución de tamaños de partícula de la variación de la relación de tensioactivos en composiciones de valerato de betametasona según la invención.

Figura 6: muestra la respuesta de conductividad al calentar varias composiciones según la invención a la temperatura de reunión, y a continuación enfriarlas.

Figura 7: es un diagrama de flujo esquemático del proceso usado para producir la formulación objeto de los ensayos clínicos descritos en el Ejemplo 14.

Descripción detallada de la invención

En las composiciones preparadas tradicionalmente para la administración dérmica de ingredientes farmacéuticamente activos es convencional añadir el ingrediente farmacéuticamente activo y cualquier compuesto de tipo anfílico no tensioactivo, que incluye, por ejemplo, un disolvente para el ingrediente activo o un poliol que actúa como un disolvente, emoliente o potenciador de la penetración para la fase en la que son solubles, antes de que la fase oleaginoso y la fase acuosa sean mezcladas. Esto da como resultado un producto que es una emulsión o dispersión de una fase en la otra. Sin pretender establecer una teoría, se ha observado que añadiendo una tercera parte, se puede formar una microemulsión o emulsión sub-micrónica que tiene las ventajas discutidas en el preámbulo de esta especificación. Se trata de un fenómeno particularmente útil cuando es deseable usar ingredientes farmacéuticamente activos que tienden hacia la insolubilidad excepto en disolventes que incluyen un poliol y/o un alcohol. Disminuyendo de forma efectiva la temperatura a la que se logra una reunión de fases, los ingredientes activos que son degradados por la exposición a la temperatura se conservan mejor que en el caso de las formulaciones de la técnica anterior. Por tanto, se cree que la caducidad de las formulaciones según la invención puede prolongarse en comparación con las composiciones de la técnica anterior.

Sin pretender establecer ninguna teoría, se cree que cuando los componentes anfílicos no tensioactivos, tales como propilenglicol, un poliol típico usado en formulaciones dermatológicas debido a su capacidad como potenciador de la penetración, y un disolvente está presente en la fase acuosa, interfiere con la reunión o la formación de empaquetado de los tensioactivos presentes en la composición alrededor de las partículas de aceite, y previene la formación de partículas de tamaño de microemulsión. Lo mismo también es cierto para el conservante,

fenoxietanol. Mediante el proceso de la invención, es posible fabricar de manera reproducible partículas sub-micrónicas a temperatura baja en el intervalo de 100-600 nm, estando la mayoría de las partículas en el intervalo de 100-200 nm. La exclusión de propilenglicol del mezclado inicial de fase agua/aceite parece permitir a los tensioactivos presentes la capacidad de empaquetarse en una estructura de microemulsión a una temperatura menor de la que se lograría de otro modo, y con la ayuda de la manipulación de temperatura, para colocarse en su sitio.

A lo largo de la presente especificación, el término “compuesto de tipo anfílico no tensioactivo” debería considerarse que incluye compuestos que son miscibles con agua y otros excipientes orgánicos, y que puede actuar como un disolvente para un ingrediente farmacéuticamente activo no soluble en agua, pero también puede tener otras funciones en las formulaciones. Los ejemplos de compuestos que entran dentro del alcance de este término son alcoholes que incluyen propilenglicol, alcohol de diclorobencilo, fenoxietanol, transcuto P, pantenol; polioles tales como glicerina; alcoholes alcoxilados que incluyen polietilenglicol de peso molecular variable; compuestos heterocíclicos que incluyen metil pirrolidina; y disolventes apróticos que incluyen dimetil sulfóxido. Los compuestos de tipo anfílico no tensioactivos preferidos son el fenoxietanol y el propilenglicol. El fenoxietanol puede estar presente en cantidades de hasta un 2% p/p y el propilenglicol está presente de forma deseable en cantidades de hasta el 50% p/p, más preferiblemente en cantidades de hasta el 30% p/p, y aún más preferiblemente en cantidades de hasta el 25% p/p.

A lo largo de la presente especificación el término “soluble en agua” cuando se usa en relación a un ingrediente farmacéuticamente activo debería considerarse que significa compuestos que presentan una solubilidad acuosa significativa y que típicamente exhibirán una baja solubilidad en disolventes no acuosos.

El término “insoluble en agua” cuando se usa en relación a ingredientes farmacéuticamente activos debería considerarse que significa compuestos que no tienen una solubilidad acuosa apreciable y que típicamente favorecen disolventes hidrofóbicos.

El término “temperatura de reunión de fases” cuando se usa a lo largo de esta especificación debería considerarse que significa la temperatura a la cual se observa la máxima translucidez de la dispersión cuando se preparan las microemulsiones o emulsiones sub-micrónicas de aceite en agua según los procesos descritos en la presente memoria. Este punto de temperatura es consistente con la temperatura a la que se reúnen las partículas diminutas.

Preferiblemente, en los métodos, procesos y composiciones según la invención, la fase oleaginososa incluye un agente oclusivo que tiene el efecto de añadir una calidad de emoliente a las formulaciones. Un agente oclusivo preferido es vaselina. Aunque presente a temperatura ambiente en forma de sólido, usando el proceso de preparación de la invención, se ha observado que la vaselina puede incorporarse con éxito en una formulación que es de baja viscosidad y adecuada para administración presurizada. Otros agentes oclusivos que pueden incorporarse en las composiciones y de acuerdo con los procesos de la invención son cera microcristalina, cera de abejas, cera de parafina y cera de lanolina. De forma notable, la vaselina, un agente oclusivo preferido, está constituida por aproximadamente un 50% p/p de aceite mineral y aproximadamente un 50% p/p de cera microcristalina y de parafina. De forma deseable, el componente céreo no debería suponer más del 25% p/p del total de la fase oleaginososa.

Preferiblemente, en los métodos, procesos y composiciones de la invención la fase acuosa de la formulación se añade en dos alícuotas; en alícuotas más preferiblemente de aproximadamente 70% y 30% en peso del total de fase acuosa. Aún más preferiblemente, la segunda alícuota se añade después de que se haya formado la microemulsión o emulsión sub-micrónica, a una temperatura sustancialmente inferior a la temperatura de la primera alícuota, y a una velocidad elevada de tal modo que se reduzca la temperatura global de la composición preferiblemente por debajo de aproximadamente 60°C, con lo que se fija la estructura de microemulsión o emulsión sub-micrónica. Las dos alícuotas pueden ser ambas una mezcla homogénea de todos los componentes de la fase, o pueden ser componentes diferentes de la fase, p. ej., agua junto con un compuesto de tipo anfílico no tensioactivo y/o un tensioactivo solo.

Se puede introducir un ingrediente farmacéuticamente activo en una cualquiera o más de las tres partes de preparación con el resultado de que en la microemulsión o emulsión sub-micrónica según la invención, el ingrediente activo puede estar presente en la fase acuosa continua o en la fase oleaginososa discontinua o en ambas. Mediante la manipulación apropiada, las formulaciones de la invención pueden diseñarse como composiciones de liberación lenta o retardada mediante, por ejemplo, la localización del ingrediente activo en la fase en la que es sustancial o completamente insoluble.

Cuando el ingrediente farmacéuticamente activo se introduce en la primera parte, también pueden estar presentes opcionalmente disolventes, co-disolventes y agentes de acoplamiento. Los disolventes preferidos pueden incluir acetil tributílcitrato, tributílcitrato y otros disolventes apropiados. Los agentes de acoplamiento ayudan a unir o mejorar la miscibilidad de los aceites que son inmiscibles con la fase oleaginososa y ayudan a lograr transparencia. Los agentes de acoplamiento adecuados según la invención son orgánicos, no iónicos, virtualmente insolubles en agua, miscibles con materiales oleaginosos/grasos/lipofílicos y exhiben solubilidad para materiales pastosos y/o sólidos grasos/lipofílicos. El isopropil miristato es un agente de acoplamiento adecuado. Otros incluyen, aunque sin

limitación, ésteres de poliglicerilo, alcohol de isocetilo, octil metoxicinnamato, octil dimetil PABA, acetato de tocoferilo y alcoholes de lanolina.

5 Preferiblemente, el ingrediente farmacéuticamente activo se introduce en la segunda parte, y más preferiblemente se introduce en la tercera parte donde parece que su presencia junto con el compuesto de tipo anfífilo no tensioactivo sirve para mejorar la eficacia transdermal de la composición. También parece que un compuesto de tipo anfífilo no tensioactivo ayuda a distribuir el agente farmacéuticamente activo por la fase deseada. En particular, cuando el agente farmacéuticamente activo está presente de forma deseable en ambas fases, acuosa y oleaginoso, se requiere en la fase oleaginoso un disolvente orgánico no miscible con agua y en la fase acuosa se requiere un disolvente orgánico miscible con agua. Al aumentar la cantidad de disolvente orgánico miscible con agua, se observa que aumenta la velocidad de difusión del agente activo a través de la barrera cutánea. Se observa un flujo más lento cuando se disuelve el activo dentro de la fase oleaginoso que contiene disolvente orgánico. Particularmente en el caso de que el ingrediente activo sea solo ligeramente soluble en agua o sea insoluble en agua, la adición de una cantidad aumentada de disolvente orgánico a la fase acuosa puede ayudar a particionar el agente farmacéuticamente activo. Así, cuando el agente activo está presente en la fase acuosa continua, el agente activo está disponible para un tratamiento rápido de la afección del paciente. El agente activo de la fase oleaginoso puede estar disponible a través de otros mecanismos de difusión cutánea para regímenes de tratamiento a más largo plazo.

20 La fase acuosa también puede incluir tampones tales como, aunque sin limitación, ácido cítrico y citrato potásico, EDTA disódico y EDTA tetrasódico, EDTA disódico y fosfato disódico, y conservantes tales como, aunque sin limitación, fenoxietanol y alcohol de diclorobencilo.

25 Cuando el ingrediente farmacéuticamente activo está incluido en la fase acuosa, esta fase también incluir un componente funcional orgánico soluble en agua que incluye humectantes, disolventes para el ingrediente activo y potenciadores de la penetración. Las sustancias que pueden incluirse en las formulaciones de la invención en la fase acuosa y que entran dentro de una o más de estas categorías incluyen, aunque sin limitación, carbonato de propileno, transcutool, etoxidiglicol, alcoholes polihídricos tales como glicerol, sorbitol y propilenglicol.

30 El ingrediente farmacéuticamente activo puede ser cualquier sustancia química o combinación de sustancias químicas que están registradas para los propósitos de tratamiento cosmético o médico y que son administrables dérmicamente. Los ingredientes farmacéuticamente activos pueden estar presentes en la composición en diferentes formas, dependiendo de qué forma dé lugar a las características de administración óptimas. Por tanto, en el caso de fármacos, puede estar en su forma de base ó ácido libre, o en la forma de sales, ésteres, o cualesquier otros derivados farmacológicamente aceptables, o como componentes de complejos moleculares, análogos, metabolitos o pro-fármacos.

35 Preferiblemente, el ingrediente activo es un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en valerato de betametasona, desonide y propionato de clobetasol o análogos de vitamina D o vitamina A. El ingrediente farmacéuticamente activo puede ser alternativamente un fármaco que normalmente se administra por ruta oral, parenteral, percutánea, perungual o rectal.

Otros ejemplos de ingredientes farmacéuticamente activos que pueden ser administrados por las composiciones de esta invención incluyen, aunque sin limitación:

40 Medicamentos cardioactivos, por ejemplo, nitratos orgánicos tales como nitroglicerina, dinitrato de isosorbida y mononitratos de isosorbida; sulfato de quinidina; procainamida; tiazidas tales como bendroflumetiazide, clorotiazide e hidroclorotiazide; nifedipina; nicardipina; agentes bloqueantes adrenérgicos, tal como timolol y propranolol; verapamil; diltiazem; captopril; clonidina y prazosina.

Esteroides androgénicos, tal como testosterona, metiltestosterona y fluoximesterona.

45 Estrógenos, tales como estrógenos conjugados, estrógenos esterificados, estropipato, 17beta estradiol, 17beta-estradiol valerato, equinilina, mestranol, estrona, estriol, 17beta-etinil estradiol y dietilestilboestrol. Agentes progestacionales, tales como progesterona, 19-norprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, melengestrol, clormadinona, etisterona, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, 17alfa hidroxiprogesterona, didrogesterona, dimetisterona, etinilestrenol, norgestrel, demegestona, promegestona y acetato de megestrol.

50 Fármacos que tienen una acción sobre el sistema nervioso central, por ejemplo, sedantes, agentes hipnóticos, agentes ansiolíticos, analgésicos y anestésicos, tales como cloral, buprenorfina, naloxona, haloperidol, flufenacina, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, codeína, lidocaína, tetracaína, diclonina, dibucaína, metocaína, cocaína, procaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína, benzocaína, fentanilo y nicotina.

Agentes nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y grasas esenciales.

55 Agentes antiinflamatorios, tales como hidrocortisona, cortisona, dexametasona, fluocinolona, triamcinolona, medrisona, prednisolona, flurandrenolide, prednisona, halcinonide, metilprednisolona, flurandrenolide, prednisona,

halcinonide, metilprednisolona, fludrocortisona, corticosterona, parametasona, betametasona, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, suprofeno, indometacina, piroxicam, aspirina, ácido salicílico, diflunisal, metil salicilato, fenilbutazona, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, y otros similares.

- 5 Antihistaminas, tales como difenhidramina, dimenhidrinato, perfenazina, triprolidina, pirilamina, clorciclizina, prometazina, carbinoxamina, tripeleminamina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, clorprenalina, terfenadina y clorfeniramina.

Agentes respiratorios, tales como teofilina y agonistas beta2-adrenérgicos tales como albuterol, terbutalina, metaproterenol, ritodrina, carbuterol, fenoterol, quinterenol, rimiterol, solmefamol, soterenol y tetroquinol.

- 10 Simpatomiméticos, tales como dopamina, norepinefrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, pseudoefedrina, anfetamina, propilhexedrina y epinefrina. Mióticos tales como pilocarpina, y otros similares. Agonistas de 12-colinérgicos, tales como colina, acetilcolina, metacolina, carbachol, betanocol, pilocarpina, muscarina y arecolina.

- 15 Antimuscarínicos o agentes bloqueantes colinérgicos muscarínicos tales como atropina, escopolamina, homatropina, metscopolamina, metilbromuro de homatropina, metantelina, ciclopentolato, tropicamide, propanelina, anisotropina, dicitolomina y eucatropina. Midriáticos, tales como atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamide, eucatropina e hidroxianfetamina.

Energizantes psíquicos tales como 3-(2-aminopropil)indol, 3-(2-aminobutil)indol, y otros similares.

- 20 Anti-infectivos, tales como antivirales, p. ej. acyclovir, alilaminas y en particular hidrocloreto de terbinafina y antibióticos de hidrocloreto de naftifina, que incluyen penicilina, tetraciclina, cloranfenicol, sulfacetamida, sulfametazina, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametizol y sulfisoxazol; antivirales, que incluyen idoxuridina; antibacterianos, tales como eritromicina y claritromicina; y otros anti-infectivos que incluyen nitrofurazona y otros similares.

Vitaminas tales como las vitaminas A, D y E.

- 25 Agentes humorales, tales como las prostaglandinas, naturales o sintéticas, por ejemplo, PGE1, PGF2alfa y PGF2alfa, y el análogo de PGE1 misoprostol.

Antiespasmódicos, tales como atropina, metantelina, papaverina, cinnamedrina y metscopolamina.

Fármacos antidepresivos, tales como isocarboxacid, fenelzina, tranilcipromina, imipramina, amitriptilina, trimipramina, doxepina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, maprotilina y trazodona.

Anti-diabéticos, tales como insulina, y fármacos anticancerígenos tales como tamoxifén y metotrexato.

- 30 Fármacos anorécticos, tales como dextroanfetamina, metanfetamina, fenilpropanolamina, fenfluramina, dietilpropión, mazindol y fentermina. Anti-alérgicos, tales como antazolina, metapirileno, clorfeniramina, pirilamina y feniramina.

- 35 Tranquilizantes, tales como reserpina, clorpromazina y benzodicepinas ansiolíticas tales como alprazolam, clordiazepoxide, clorazepato, halazepam, oxazepam, prazepam, clonazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam y diazepam.

Antipsicóticos, tales como tiopropazato, clorpromazina, triflupromazina, mesoridazina, piperacetazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, clorpratixeno, tiotixeno, haloperidol, bromperidol, loxapina y molindona.

- 40 Descongestivos, tales como fenilefrina, efedrina, nafazolina. Antipiréticos, tales como aspirina, salicilamida, y otros similares.

Agentes antimigrañas, tales como dihidroergotamina y pizotilina.

Fármacos para tratar náuseas y vómitos, tales como clorpromazina, perfenazina, proclorperazina, prometazina, escopolamina, hidrobromuro de hiacina, trietilperazina, triflupromazina y trimeprazina.

Agentes anti-malaria, tales como las 4-aminoquinolinas, alfa-aminoquinolinas, cloroquina y pirimetamina.

- 45 Agentes anti-ulcerativos, tales como misoprostol, omeprazol y enprostil.

Péptidos y proteínas, tales como fármacos para la enfermedad de Parkinson, la espasticidad y los espasmos musculares agudos, tales como levodopa, carbidopa, amantadina, apomorfina, bromocriptina, selegilina (denepiril), hidrocloreto de trihexilfenidil, mesilato de benzotropina, hidrocloreto de prociclidina, baclofen, diazepam, dantroleno, insulina, eritropoietina y hormona del crecimiento.

Anti-estrógenos y agentes hormonales, tales como tamoxifen o gonadotropina coriónica humana.

Nucleótidos y ácidos nucleicos (p. ej. ADN).

La tercera parte puede estar presente en las composiciones según la invención en una cantidad de entre 0,1% p/p y 50% p/p.

5 La primera parte de los métodos, procesos y composiciones según la invención preferiblemente constituye el 1-30% p/p del total de la composición resultante. Los componentes individuales de esta fase tienen cada uno preferiblemente un parámetro de solubilidad de aproximadamente 5,7 – 8,1 cal/cc y juntos, más preferiblemente, cuando se combinan tienen un parámetro de solubilidad calculado de aproximadamente 7,0 – 7,4 cal/cc y aún más preferiblemente deberían encontrarse en un estado líquido a la temperatura de reunión de fases de la composición.

10 Los aceites que pueden usarse en los métodos, procesos y composiciones según la invención pueden incluir, aunque sin limitación, uno o más de aceites minerales, vaselina, triglicéridos caprílico/cáprico, aceite de cacahuete, ciclometicona, aceite de hígado de bacalao, miristato de isopropilo y aceites alcoxilados que incluyen aceites etoxilados, propoxilados o etoxilados-propoxilados. También pueden ser adecuados los aceites de grado cosmético, tales como ciclohexano de dioctilo, isonanoato de cetearilo, benzoato de alquilo C12-C15, oleato de oleilo, estearato de octilhidroxilo y octil dodecanol. En los procesos, métodos y composiciones preferidos según la invención, la fase oleaginosa incluye vaselina, aceite mineral, ésteres y ciclometicona. Aún más preferiblemente, la fase oleaginosa incluye vaselina, aceite mineral, un éster que es miristato de isopropilo, tributilcitrato de acetilo o tributilcitrato y ciclometicona en una relación aproximada de 1:1:1:1. Aún más preferiblemente, la fase oleaginosa incluye aproximadamente un 25% de vaselina, un 25% de aceite mineral, un 25% de miristato de isopropilo y un 25% de ciclometicona. Uno de los problemas asociados a las formulaciones de emulsión convencionales es el grado al que tienen que redispersarse si, al estar en reposo, se produce una separación. La capacidad para redispersarse es importante para la aceptabilidad comercial de un producto. En los métodos, procesos y composiciones según la invención, este problema se ha abordado optimizando la fase oleaginosa para reducir la proporción de vaselina, introducir co-disolventes y agentes de acoplamiento y reducir la presencia de cualquier tensioactivo sólido que exhiba solubilidad en la fase oleaginosa asegurando que el tensioactivo sigue siendo funcional.

20 Otros componentes de la fase oleaginosa podrían incluir, aunque sin limitación, lactato de laurilo, isosteareth-2-octanoato, derivados alcoxilados de ácido laurico, oleico o esteárico, cada uno de los cuales puede actuar como emulsionante, humectante o agente de acoplamiento; salicilato de octilo y oleato de oleilo que pueden actuar como penetrantes cutáneos; poligliceril-3-laurato, sebacato de diisopropilo que puede actuar como emoliente, solubilizante o agente de acoplamiento o Hydramol PGPL (PEG.PPG – 8/3 laurato).

25 La cantidad total de aceite en la fase oleaginosa puede estar en el rango de aproximadamente 1 a 30% p/p.

30 La naturaleza de los tensioactivos (también conocidos como emulsionantes) que pueden utilizarse en las composiciones que resultan de los procesos preferidos de la invención variará, y como se ha discutido en el preámbulo de esta especificación pueden ser sometidos a experimentación antes de ser perfeccionados. Las variaciones pueden surgir como resultado de los componentes de la fase oleaginosa seleccionada, el ingrediente farmacéuticamente activo y posiblemente incluso de los parámetros de temperatura bajo los cuales se lleva a cabo el proceso.

35 De forma general, los geles de microemulsión comerciales se basan en ésteres de fosfato y emulsionantes no iónicos, aunque es posible formular sistemas basados solo en emulsionantes no iónicos. Los alcoholes grasos etoxilados son los emulsionantes no iónicos usados más populares. Éstos incluyen derivados etoxilados de: alcoholes de lanolina (laneths), alcohol de oleilo (oleths), alcohol de laurilo (laureths), alcoholes de cetilo (ceteths), alcohol de estearilo (esteareths), alcoholes de cetosteairilo (cetareths) y alcohol de isocetilo (isoceteths). Los ésteres de fosfato incluyen aquellos basados en alcohol de laurilo etoxilado (fosfatos de laureth) y alcohol de oleilo etoxilado (fosfatos de oleth). En general, cuanto más etoxilado está un tensioactivo, mayor es el HLB, mayor es la temperatura a la que se forma la microemulsión o emulsión sub-micrónica, y mayor es el tamaño de partícula de la formulación resultante. La etoxilación tiene un mayor efecto sobre la capacidad de la composición para unirse como una microemulsión o emulsión sub-micrónica que la longitud de cadena carbonada del tensioactivo.

40 Cuando se discuten emulsionantes para geles de microemulsión, es útil tener en mente que un emulsionante de alto peso molecular y un aceite de bajo peso molecular puede ser la combinación óptima.

45 En los procesos, métodos y composiciones según una realización preferida de la invención, se pueden seleccionar tensioactivos no iónicos lipofílicos a partir del grupo que consiste en alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, alcohol isocetílico o alcohol estearílico; ésteres de glicerilo y derivados de los mismos tales como monoestearato de glicerilo y monooleato de glicerilo; ésteres tales como sesquiestearato de metil glucosa; derivados de sorbitán tales como laurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán y sesquioleato de sorbitán. Los tensioactivos aniónicos lipofílicos se pueden seleccionar del grupo que consiste en ácidos grasos tales como ácido palmítico y ácido esteárico. Los tensioactivos no iónicos hidrofílicos pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácidos carboxílicos alcoxilados tales como estearato de PEG 40; alcoholes

alcoxilados tales como cetareth-12, -20 y -30, oleth 10 y laureth -4 y -23 y estareth-4; derivados de sorbitán tales como polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80; ésteres de glicerilo y derivados de los mismos tales como aceite de ricino hidrogenado PEG-40 y aceite de ricino PEG-35.

5 La concentración mínima de tensioactivo en los métodos, procesos y composiciones según una forma de la invención parece ser de aproximadamente 1,8% p/p usando un 1% p/p de fase oleaginoso. La concentración máxima de tensioactivo en las composiciones de acuerdo con una forma de la invención parecen ser de aproximadamente 20,1% p/p usando un 10% de fase oleaginoso.

10 También parece que la relación de tensioactivo:aceite puede contribuir a la capacidad de las composiciones preparadas según los procesos de la invención para formar emulsiones sub-micrónicas y microemulsiones. Una relación preferida de tensioactivo:aceite es aproximadamente de 1:3 a 3:1.

15 En las composiciones de la invención, el sistema de tensioactivo incluye al menos dos tensioactivos, uno lipofílico y otro hidrofílico. Preferiblemente, el sistema de tensioactivo incluye tensioactivos que presentan un número HLB agregado de entre 8,0 y 15,0, más preferiblemente de entre 10 y 12 y aún más preferiblemente de entre 9,7 y 11,8. Más preferiblemente, los tensioactivos lipofílicos presentan un número HLB inferior a 10, y los tensioactivos hidrofílicos presentan un número HLB superior a 10. Los candidatos preferidos como tensioactivos en las composiciones según la invención son laurato de sorbitán y alcohol cetílico usados en la primera fase oleaginoso, y Cetareth-20 u oleth 10 en la segunda fase acuosa.

En un sistema de dos tensioactivos (uno lipofílico y uno hidrofílico), el rango preferido de concentración de tensioactivo hidrofílico:lipofílico es de aproximadamente 9:1 a 1,0:1,0.

20 En un sistema de tres tensioactivos que usa un tensioactivo hidrofílico y dos tensioactivos lipofílicos, una relación preferida de tensioactivos es de 8:1:1 a 4:5:1. Es decir, la relación hidrofílica:lipofílica total preferiblemente va de 4:1 a 2:3.

25 En un sistema de cuatro tensioactivos que usa dos tensioactivos hidrofílicos y dos tensioactivos lipofílicos, una relación preferida de tensioactivos es de 2,5:2,5:4,0:1,0 a 3,0:3,0:3,0:1,0. Es decir, la relación hidrofílica:lipofílica total preferiblemente es de 3,0:2,0 a 1:1.

30 Otros aditivos que pueden estar presentes en las composiciones preparadas según la invención no mencionados anteriormente incluyen, aunque sin limitación, conservantes tales como alcohol de diclorobencilo; antioxidantes tales como BHT, humectantes tales como ácido láctico, urea y Ajidew N-50/Sodium PCA; y polímeros, espesantes o gomas tales como Eudragit NE40D. Estos aditivos típicamente son orgánicos y exhiben algo de miscibilidad con agua y otros ingredientes orgánicos y generalmente pueden incorporarse junto con el agente activo.

35 Las composiciones según la invención pueden estar en cualquier forma física que se adapte a su propósito. En una cuarta parte final del proceso de preparación de las microemulsiones o emulsiones sub-micrónicas de la invención, es posible introducir un propelente en la microemulsión de tal modo que la composición pueda dispensarse como una espuma o mus de aerosol. En este caso, el propelente puede seleccionarse de entre hidrocarburos tales como P70; éteres tales como dimetiléter y compuestos halogenados tales como el hidrofluorocarbono 134A. El propelente puede estar presente en cantidades de aproximadamente 5-20% p/p.

40 La microemulsión o emulsión sub-micrónica también puede formularse como un gel, crema, loción o parche dependiendo de su propósito. Por ejemplo, cuando se requiere una formulación de gel se pueden añadir agentes espesantes tales como carboximetil celulosa sódica o agentes gelificantes tales como los polímeros solubles en agua, carbómero y xantano.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar el alcance de la invención, pero no deberían considerarse como limitantes del mismo. El especialista apreciará los medios mediante los cuales se pueden alterar las siguientes formulaciones, aún así dando lugar a formulaciones que entren dentro del más amplio alcance de la invención.

Ejemplos

45 Los Ejemplos 1 y 1A muestran una composición que tiene unas relaciones de tensioactivos según la técnica anterior, y donde se añade propilenglicol, considerado generalmente como disruptor de emulsiones sub-micrónicas, junto con otros constituyentes en una fase acuosa de etapa única del proceso. Estos ejemplos se proporcionan con fines comparativos y no ilustran la invención.

50 Los Ejemplos 2-5A muestran seis composiciones diferentes que usan los ingredientes farmacéuticamente activos propionato de clobetasol, desonide o valerato de betametasona-17 en formulaciones según las realizaciones preferidas de la invención, donde las relaciones de tensioactivos se encuentran en el rango de relaciones deseado. Los Ejemplos 4 y 5 según la invención son composiciones que incluyen propelente. Los Ejemplos 2-5A pueden ser procesados adicionalmente para dar formulaciones útiles como loción, spray, gel, pasta, espuma o cualquier otra forma de dosificación adecuada.

ES 2 429 040 T3

Ejemplo 1

	20% PG / pH6
Fase 1 – Fase Oleaginosa	% p/p
Propionato de Clobetasol	0,0475
Vaselina	7,50
Aceite Mineral	5,00
Miristato de Isopropilo	7,50
Ciclometicona	5,00
Alcohol Cetílico	2,00
Laurato de Sorbitán	1,50
Fase 2 – Fase Acuosa	
Agua	38,7525
Ceteareth-20	6,50
Ácido Cítrico	0,04
Citrato Potásico	0,16
Propilenglicol	20,00
Fenoxietanol	1,00
Fase 3 – Fase Propelente	
Propelente de Hidrocarburo P70	5,00
Total	100,00

Ejemplo 1A

	20% PG / pH6
Fase 1 – Fase Oleaginosa	% p/p
Propionato de Clobetasol	0,05
Vaselina	7,90
Aceite Mineral	5,26
Miristato de Isopropilo	7,90
Ciclometicona	5,26
Alcohol Cetílico	2,11
Laurato de Sorbitán	1,58
Fase 2 – Fase Acuosa	
Agua	40,79
Ceteareth-20	6,84
Ácido Cítrico	0,04
Citrato Potásico	0,17
Propilenglicol	21,05
Fenoxietanol	1,05
Fase 3 – Fase Propelente	
Propelente de Hidrocarburo P70	5,00
Total de concentrado de Emulsión	100,00

- 5 Los Ejemplos 1 y 1A muestran una relación de Ceteareth-20: laurato de sorbitán: alcohol cetílico de 6,5:1,5:2,0 donde el propilenglicol se introduce en una etapa a la fase acuosa de la composición. Este producto se separa al dejarlo reposar, tiene una mala redispersabilidad en lata y requiere un mezclamiento continuo en el proceso, lo que es costoso en una fabricación a gran escala.

ES 2 429 040 T3

Ejemplo 2

	20% PG / pH 5
Parte 1	% p/p
Vaselina	7,90
Aceite Mineral	5,26
Miristato de isopropilo	7,90
Ciclometicona	5,26
Alcohol Cetílico	1,05
Laurato de Sorbitán	4,74
Parte 2	
Agua	40,79
Cetareth-20	4,74
Ácido Cítrico	0,04
Citrato Potásico	0,17
Parte 3	
Propilenglicol	21,05
Fenoxietanol	1,05
Propionato de Clobetasol	0,05
Total de concentrado de Emulsión	100,00

El Ejemplo 2 muestra una relación de tensioactivos de Cetareth-20 : laurato de sorbitán : alcohol cetílico de 4,5:4,5:1,0.

5 Ejemplo 3

	17% PG / pH 5
Parte 1	% p/p
Vaselina	5,26
Aceite Mineral	5,26
Miristato de isopropilo	10,53
Ciclometicona	2,63
Alcohol Cetílico	1,05
Laurato de Sorbitán	4,74
Parte 2	
Agua	46,58
Cetareth-20	4,74
Ácido Cítrico	0,08
Citrato Potásico	0,13
Parte 3	
Propilenglicol	17,90
Fenoxietanol	1,05
Desonide	0,05
Total de concentrado de Emulsión	100,00

El Ejemplo 3 muestra una relación de tensioactivos de Cetareth-20 : laurato de sorbitán : alcohol cetílico de 4,5:4,5:1,0.

ES 2 429 040 T3

Ejemplo 4

	5% PG
Parte 1	% p/p
Vaselina	5,00
Aceite Mineral	5,00
Miristato de isopropilo	5,00
Ciclometicona	5,00
Alcohol Cetílico	1,00
Laurato de Sorbitán	4,00
Parte 2	
Agua	58,686
Cetareth-20	5,00
Ácido Cítrico	0,20
Citrato Potásico	
Parte 3	
Propilenglicol	5,00
Fenoxietanol	1,00
Valerato de Betametasona-17	0,114
Parte 4	
Propelente de Hidrocarburo P70	5,00
Total de concentrado de Emulsión	100,00

Ejemplo 4A

	5% PG
Parte 1	% p/p
Vaselina	5,26
Aceite Mineral	5,26
Miristato de isopropilo	5,26
Ciclometicona	5,26
Alcohol Cetílico	1,05
Laurato de Sorbitán	4,21
Parte 2	
Agua	61,80
Cetareth-20	5,26
Ácido Cítrico	0,21
Citrato Potásico	
Parte 3	
Propilenglicol	5,26
Fenoxietanol	1,05
Valerato de Betametasona-17	0,12
Total de concentrado de Emulsión	100,00

- 5 Los Ejemplos 4 y 4A muestran una relación de tensioactivos de Cetareth-20 : laurato de sorbitán : alcohol cetílico de 5,0:4,0:1,0.

ES 2 429 040 T3

Ejemplo 5

	10% PG
Parte 1	% p/p
Vaselina	5,00
Aceite Mineral	5,00
Miristato de isopropilo	5,00
Ciclometicona	5,00
Alcohol Cetílico	1,00
Laurato de Sorbitán	4,00
Parte 2	
Agua	53,686
Cetareth-20	5,00
Ácido Cítrico	0,20
Citrato Potásico	
Parte 3	
Propilenglicol	10,00
Fenoxietanol	1,00
Valerato de Betametasona-17	0,114
Parte 4	
Propelente de Hidrocarburo P70	5,00
Total de concentrado de Emulsión	100,00

Ejemplo 5A

	10% PG
Parte 1	% p/p
Vaselina	5,26
Aceite Mineral	5,26
Miristato de isopropilo	5,26
Ciclometicona	5,26
Alcohol Cetílico	1,05
Laurato de Sorbitán	4,21
Parte 2	
Agua	56,53
Cetareth-20	5,26
Ácido Cítrico	0,21
Citrato Potásico	
Parte 3	
Propilenglicol	10,53
Fenoxietanol	1,05
Valerato de Betametasona-17	0,12
Total de concentrado de Emulsión	100,00

- 5 Los Ejemplos 5 y 5A muestran una relación de tensioactivos de Cetareth-20 : laurato de sorbitán : alcohol cetílico de 5,0:4,0:1,0.

Los Ejemplos 2-5A muestran una buena estabilidad física, utilizan técnicas de fabricación menos costosas y presentan una buena redispersabilidad.

Ejemplo 6

5 La Figura 1 muestra la preparación de una espuma de propionato de clobetasol al 0,05% libre de etanol del mismo tipo que el ejemplo 2 según un proceso preferido según la invención. Este proceso ha sido aumentado de escala con éxito como se indica a continuación.

10 Se añaden vaselina, aceite mineral ligero, miristato de isopropilo, monolaurato de sorbitán y alcohol cetílico en cantidades especificadas al tanque de composición primario como fase oleaginosa. Esta fase se mezcla en el tanque y se calienta a 75-80°C. Se añade ciclometicona y se continúa con la mezcla a 75-80°C hasta que la fase oleaginosa es uniforme en consistencia.

Para preparar la fase acuosa, se añade agua purificada, ácido cítrico y citrato potásico en una tetera. Esta mezcla de fase acuosa se mezcla y se calienta a 80-85°C. A continuación se añade Cetareth-20 y se continúa con la mezcla a 80-85°C hasta que se produce la disolución completa de todos los componentes.

15 La tercera parte que contiene el agente activo ("la fase activa") se prepara añadiendo cantidades especificadas de propilenglicol y fenoxietanol en una tetera. Se inicia el mezclado de esta parte, se añade el agente activo, propionato de clobetasol, y se calienta la fase a 55-60°C. Se continúa con el mezclado hasta que se produce la disolución completa de todos los componentes. Se deja que la temperatura de esta parte se enfríe, o se enfría en un baño de agua a 30°C.

20 A continuación se añade aproximadamente el 70% de la mezcla de fase acuosa a la mezcla de fase oleaginosa en el tanque de composición primario. Las dos fases son mezcladas juntas y calentadas a 85-90°C. El aproximadamente 30% restante de la fase acuosa es enfriado a 20-25°C en un baño de agua congelada. Tras continuar con la mezcla de la fase aceite/agua en el tanque primario de composición y enfriar la mezcla a 72-78°C, el resto de la mezcla de fase acuosa (aproximadamente el 30%) se añade a la fase de aceite/agua en el tanque primario de composición. Simultáneamente, se inicia el enfriamiento para alcanzar una temperatura de 35-40°C.

25 El contenido de la tetera de fase activa se añade a la mezcla de fase aceite/agua en el tanque primario de composición. Se continúa con el mezclado y se reduce la temperatura a 20-25°C.

La composición resultante se dispensa en latas a temperatura ambiente.

Ejemplo 7

30 Este ejemplo detalla la preparación de una formulación de Desonide según un proceso preferido de la invención. El método da como resultado una composición de propilenglicol al 17% y Desonide. Este proceso no ha sido aumentado de escala.

Los números de objeto del siguiente listado de composición corresponden a los números de objeto de la descripción del proceso presentada a continuación.

Nº de objeto	Ingrediente	% p/p	% p/p sin Propelente
	Parte 1		
1	Vaselina blanca nieve	5,00	5,263
2	Aceite mineral ligero (Drakeol 5)	5,00	5,263
3	Miristato de isopropilo	10,00	10,526
4	ST-Ciclometicona 5-NF	2,50	2,632
5	Alcohol cetílico	1,00	1,053
6	Laurato de sorbitán (Crill 1)	4,50	4,737
	Parte 2 (Parte 2A = 70%, Parte 2B = 30%)		
7	Agua purificada	44,2525	46,582
8	Cetareth-20	4,50	4,737
9	Ácido cítrico, anhidro	0,076	0,080
10	Citrato potásico, monohidrato	0,124	0,131
	Parte 3		
11	Propilenglicol	17,00	17,895

ES 2 429 040 T3

12	Fenoxietanol	1,00	1,053
13	Desonide	0,0475	0,050
	Parte 4		
14	Propelente P70	5	
	TOTAL	100,00	100,00

Los N° 1 a 6 se añaden al recipiente de mezcla, se agitan y se calientan a 60-80°C para formar la fase oleaginoso. La temperatura se mantiene o se re-estabiliza antes de añadir la fase acuosa (ver más adelante).

5 Para preparar la fase acuosa, se añade agua a temperatura ambiente, ácido cítrico anhidro y citrato potásico, monohidrato, a un recipiente de tamaño adecuado y se agitan juntos. Se añade Cetearith-20 y se calienta la mezcla hasta un máximo de 50°C hasta que el Cetearith-20 se ha disuelto por completo.

10 La fase acuosa se separa en dos partes. Aproximadamente el 30% de la mezcla de fase acuosa se enfría a 20-30°C. El restante 70% se añade al recipiente de mezclado de la fase oleaginoso a la temperatura existente. El recipiente de mezclado que contiene la fase oleaginoso y la mayor parte de la fase acuosa es calentado hasta 80-85°C aplicando un mezclado intenso para asegurar uniformidad. La temperatura debería mantenerse a este nivel durante aproximadamente 10 minutos para ayudar a obtener uniformidad. La mezcla será una emulsión de agua en aceite y tendrá un color muy blanco. La conductividad será inferior a 100 µS/cm.

15 La mezcla de aceite en agua debería dejarse enfriar hasta aproximadamente 73°C. Cuando se aproxime a la temperatura de reunión la velocidad de enfriamiento no debería ser mayor de 1°C por minuto. A la temperatura de reunión la Δ conductividad cambia desde un valor grande negativo a un valor casi constante.

Cuando el recipiente de mezclado alcanza aproximadamente 73°C como se ha descrito, se añade el 30% restante de fase acuosa que está a 20-30°C y el recipiente de mezclado se enfría inmediatamente. Es deseable una adición rápida de la cantidad restante de fase acuosa, y la temperatura de la mezcla debería ser aproximadamente de 60°C en el momento de completarse la adición de la mezcla de fase acuosa restante.

20 La fase 3 que contiene propilenglicol se prepara añadiendo los objetos N° 11 a 13 a un recipiente adecuado y calentando hasta que se disuelve el Desonide. Tras la disolución del Desonide, la mezcla debería enfriarse a menos de 30°C. La mezcla de emulsión de aceite en agua debería enfriarse hasta aproximadamente 35-40°C agitando y la fase 3 se añade a continuación a una velocidad que permita que la mezcla completa no se añada hasta que hayan transcurrido al menos 5-10 minutos. Una velocidad de adición no satisfactoria quedará evidenciada por la presencia de un producto con dos capas que presenta una película oleaginoso en la parte superior cuando se deja en reposo.

25 El recipiente de mezclado que contiene todos los componentes es enfriado mediante agitación hasta aproximadamente 25-30°C. La emulsión resultante debería mantenerse a aproximadamente 20-25°C antes de rellenar y debería permanecer homogénea durante al menos 48 horas sin agitación.

30 Las temperaturas pueden variar hasta en aproximadamente 5°C dependiendo del laurato de sorbitán (fase oleaginoso) usado. Se recomienda realizar ensayos de conductividad para determinar el punto fijo o temperatura de reunión de la microemulsión.

Ejemplo 8

Este ejemplo demuestra el efecto sobre las composiciones de variar los parámetros de relación de tensioactivos, variación de temperatura antes del punto fijo, y velocidad de enfriamiento después del punto fijo.

35 La Tabla 1 resume los efectos de variar los parámetros de la preparación principalmente de lotes de 1,5 kg de composiciones según aspectos preferidos de la invención. Tal como se muestra en la tabla, se ajusta la relación de Cetearith-20 : laurato de sorbitán, se ajusta la temperatura de las mezclas de fase 1 y fase 2 antes de su combinación, y después de la combinación, y se ajusta la velocidad de enfriamiento de la combinación de las dos fases, y se realizan observaciones sobre la apariencia, estabilidad y tamaño de partícula. Los lotes número 367-14, 40 367-16, 367-22, E207/1/1 y 328-68 fueron considerados exitosos. La Figura 2 es una representación gráfica del método de este ejemplo que muestra la velocidad de adición de los diversos componentes de las composiciones.

TABLA 1

Resumen de Proceso de Escalado de Desarrollo de espumas E en Lotes de 1,5 kg:

Desonide P1 = 442 g P2 = 773 g Propionato de Clobetasol P1 = 482 g P2 = 686 g P3 = 332 g

Lote N°	Ceteareth-20 a Laurato de Sorbitán	Temp P1 – P2	Adición de P2	Velocidad de enfriamiento hasta 40°C	Observaciones durante la adición de P2	Tamaño (Microscopio)	Apariencia de la emulsión	Estabilidad a temp. ambiente
Desonide E								
367-12	5,0 : 4,0	82°C – 82°C mantenida	Pipeta de 100 mL	Rápidamente hasta 40°C con agua de grifo, 5-10 min	Se vuelve translúcida y después blanca antes de completar la adición de P2	Muchas de 1-2 µm	Blanca, deja un residuo blanco en el vidrio	< 12 h
367-14	4,5 : 4,5	82°C – 82°C mantenida	Pipeta de 50 mL	Rápidamente hasta 40°C con agua de grifo, 5-10 min	Se vuelve translúcida más tarde que la 367-12, se mantiene más tiempo antes de volverse blanca antes de completar la adición de P2	≤ 1 µm	Blanca pero menos residuo en el vidrio que la 367-12	> 5 días
367-16	4,5 : 4,5	75°C – 75°C (65°C)	Bomba 130 mL min ⁻¹	35 min hasta enfriar a 40°C	Igual que 367-14	< 1 µm	Blanca pero bastante transparente en vidrio	> 5 días
367-18	4,0 : 5,0	75°C – 75°C (65°C)	Bomba 130 mL min ⁻¹	35 min hasta enfriar a 40°C	Se vuelve translúcida más tarde que la 367-14, se vuelve blanca justo después de añadir P2	≤ 1 µm		< 1 día, solo mirar
367-22	4,5 : 4,5	72°C – 80°C (68°C)	Bomba 112 mL min ⁻¹ durante 6 m s. Alta velocidad para el resto, <1 min	El enfriamiento comenzó inmediatamente – 25 min hasta 40°C	Se vuelve translúcida a los 6 min, a continuación se mantiene bastante translúcida después de añadir P2.	<< 1 µm	Blanca-Azulada, V limpia en vidrio, apariencia muy transparente	> 5 días
Propionato de clobetasol								
E207/1/1 500 mL	4,5 : 4,5	75°C – 75°C No mantenida	Vertido a mano	Enfriado al aire aproximadamente en 45 min	Se mantiene bastante translúcida	<< 1 µm	Blanca-Azulada, V limpia en vidrio, apariencia muy transparente	> 5 días
328-68	4,5 : 4,5	72°C – 80°C (68°C)	Bomba – 112 mL min ⁻¹ durante 5 min. Alta velocidad el resto (2 min)	El enfriamiento empezó inmediatamente – 25 min hasta 40°C	Se vuelve translúcida a 5 min, a continuación permanece bastante translúcida después de añadir P2.	<< 1 µm solo se ven puntos	Blanca-Azulada, V limpia en vidrio, apariencia transparente	> 5 días

CLAVE:

P1 – Fase 2 (aceite)

P2 – Fase 2 (acuoso)

Adición de P2: pipeta de 100 mL – Constante, parada inicio usando una pipeta de 100 mL

Bomba – adición constante usando una bomba peristáltica. P2 se enfriaba en el tubo dando como resultado la temperatura mostrada entre paréntesis.

Ejemplo 9

La Figura 3 muestra la línea temporal de un proceso preferido de preparación de una composición de Desonide de gran escala (15 kg) según un aspecto de la invención. La línea temporal muestra una adición lenta de la fase acuosa hasta que se produce la inversión de las fases, determinada a través de mediciones de conductancia, a partir de lo cual se efectúa una adición rápida del resto de la fase acuosa.

La composición resultante es una emulsión blanca azulada que no deja residuo sobre el vidrio. Solo se produce una pequeña cantidad de espuma, principalmente durante la adición rápida del resto de la fase acuosa. La temperatura de la mezcla se mantuvo entre 70-75°C durante el mezclado pero el enfriamiento se inició inmediatamente después de que la adición de la fase acuosa se hubiera completado. La mayor parte de las partículas revisadas en el microscopio tenían un diámetro muy por debajo de 1 µm. La composición permanecía estable a los 3 días.

La Figura 4 es una representación gráfica del proceso de este ejemplo cambiando la velocidad de adición de los diversos componentes de la composición.

Ejemplo 10

Este ejemplo demuestra el efecto de variar la relación de emulsionantes en una composición preparada según una realización de la invención donde el ingrediente farmacéuticamente activo es valerato de betametasona y los emulsionantes son Cetareth-20, laurato de sorbitán y alcohol cetílico. También muestra el efecto de variar el modo de adición de la fase acuosa; ya sea todo a la vez, o en dos etapas separadas, siendo añadida la primera etapa a una velocidad más lenta que la segunda etapa. La Figura 5 muestra los resultados de este ejemplo gráficamente. El acrónimo "BMV" significa valerato de betametasona.

Las composiciones E208/2/1 – E208/2/8 se preparan como se indica a continuación de acuerdo con realizaciones preferidas diferentes de la invención:

E208/2/1 – relación de 4,0:5,0:1,0 de Cetareth-20: laurato de sorbitán: alcohol cetílico, toda la fase acuosa añadida de una vez – calentada a 81°C.

E208/2/2 – relación de 4,5:4,5:1,0 de Cetareth-20: laurato de sorbitán: alcohol cetílico, toda la fase acuosa añadida de una vez – calentada a 82°C.

E208/2/3 – relación de 5,5:3,5:1,0 de Cetareth-20: laurato de sorbitán: alcohol cetílico, toda la fase acuosa añadida de una vez – calentada a 94°C.

E208/2/4 – relación de 5,0:4,0:1,0 de Cetareth-20: laurato de sorbitán: alcohol cetílico, toda la fase acuosa añadida de una vez – calentada a 84°C.

E208/2/5 – relación de 4,5:4,5:1,0 de Cetareth-20: laurato de sorbitán: alcohol cetílico, toda la fase acuosa añadida de una vez – calentada a 92°C.

E208/2/6 – relación de 4,5:4,5:1,0 de Cetareth-20: laurato de sorbitán: alcohol cetílico, toda la fase acuosa añadida de una vez – calentada a 78°C.

E208/2/7 – relación de 5,0:4,0:1,0 de Cetareth-20: laurato de sorbitán: alcohol cetílico, fase acuosa añadida en dos porciones (70/30 fría:caliente) propilenglicol agitado al añadirse – calentada a 74°C.

E208/2/8 – relación de 5,0:4,0:1,0 de Cetareth-20: laurato de sorbitán: alcohol cetílico, fase acuosa añadida en dos porciones (70/30 fría:caliente) propilenglicol no agitado al añadirse – calentada a 74°C.

Este ejemplo muestra que se puede preparar una microemulsión que cumpla los objetivos de la invención con diferentes relaciones de tensioactivos.

Con el objetivo de determinar el punto en el cual se forma una microemulsión, se recomienda realizar ensayos de conductancia. La conductividad caerá drásticamente inmediatamente cuando se produzca la reunión de fases en el punto fijo de la microemulsión. Utilizando las composiciones E208/2/7, E208/2/8, E208/2/6 y E208/2/4 (de izquierda a derecha a través de la clave), la figura 6 representa gráficamente la conductividad de las composiciones frente a la temperatura de la mezcla de fase agua/aceite y muestra la respuesta de conductividad al calentar a la temperatura de reunión y después enfriar y añadir la fase activa. La sección superior, o rango de temperatura de reunión, del gráfico de conductividad demuestra la tendencia de que el punto fijo de las composiciones según la invención puede reducirse disminuyendo la proporción relativa de tensioactivo hidrofílico en el sistema de tensioactivos. La temperatura de reunión también se ve reducida cuando la fase acuosa se divide en dos alícuotas. Se postula que la división de la fase acuosa tiene el mismo efecto que reducir la proporción relativa de tensioactivo hidrofílico y posteriormente reducir la temperatura de reunión para la microemulsión.

Ejemplo 11

5 Este ejemplo demuestra el efecto sobre la apariencia y el tamaño de partícula de variar los parámetros de los procesos descritos anteriormente en la presente memoria. La Tabla 2 muestra que la fase en la que se añade el tensioactivo, y la presencia o ausencia de sustancias anfífilas no tensioactivas en la composición antes de la emulsificación de las composiciones, tienen un efecto sobre el tamaño de partícula de la composición. En el contexto del ejemplo, cabe destacar que las composiciones que cumplen los objetivos de la invención son aquellas en las que la fase acuosa se añade a la fase oleaginosa, hay Cetareth-20 en la fase acuosa y el resto de tensioactivos están presentes en la fase oleaginosa, y donde la adición de los componentes anfífilos no tensioactivos de la composición se realiza después de la emulsificación de la composición a la temperatura de reunión de fases. En este caso, la composición parece tener una estabilidad aceptable, y un tamaño de partícula inferior a 0,2 μm .

TABLA 2

Descripción del proceso	Adición de tensioactivo		Laurato de sorbitán	Alcohol cetílico	Adición de poliol y fenoxietanol	Apariencia	Tamaño de partícula (µm)	Comentarios
	Ceteareth-20							
Fase acuosa añadida a fase oleaginoso	Fase oleaginoso		Fase oleaginoso	Fase oleaginoso	Fase acuosa (antes de emulsificación)	Líquido blanco	< 20	Formación de crema observada en 24 horas
Fase acuosa añadida a fase oleaginoso	División entre fase oleaginoso y fase acuosa		Fase oleaginoso	Fase oleaginoso	Fase acuosa (antes de emulsificación)	Líquido blanco	< 20	Formación de crema observada en 24 horas
Fase acuosa añadida a fase oleaginoso	Fase acuosa		Fase oleaginoso	Fase oleaginoso	Fase acuosa (antes de emulsificación)	Líquido blanco	< 20	Formación de crema observada en 24 horas
Fase acuosa añadida a fase oleaginoso	Fase acuosa		Fase oleaginoso	Fase oleaginoso	Fase acuosa (antes de emulsificación)	Líquido blanco-azulado, translúcido	< 0,2	No se observa formación de crema observada en varios días
Fase oleaginoso añadida a fase acuosa	Fase oleaginoso		Fase oleaginoso	Fase oleaginoso	Fase acuosa (antes de emulsificación)	Líquido blanco	< 20	Formación de crema observada en 24 horas
Fase oleaginoso añadida a fase acuosa	Fase acuosa		Fase oleaginoso	Fase oleaginoso	Fase acuosa (antes de emulsificación)	Líquido blanco	< 20	Formación de crema observada en 24 horas

Ejemplo 12

Con el objetivo de demostrar la estabilidad química y física de las composiciones preparadas según el proceso de la invención en comparación con las de la técnica anterior, se llevaron a cabo los siguientes ensayos. En las composiciones preparadas según el proceso de la invención (12B) se añade el poliol y/o alcohol en una tercera fase después de la emulsificación y enfriamiento de la emulsión de aceite en agua formada en la primera etapa del proceso. En las composiciones preparadas según los procesos de la técnica anterior (12A), el poliol y/o el alcohol se añaden a la fase oleaginosa o acuosa antes de la emulsificación y enfriamiento de la composición. La Tabla 3 muestra los datos de estabilidad de 6 meses asociados a una composición según el ejemplo 12A; una composición tipo de la técnica anterior.

10 Ejemplo 12A

Nº de objeto	Ingrediente	% p/p	% p/p sin Propelente
	Parte 1		
1	Propionato de clobetasol	0,0475	0,050
2	Vaselina blanca nieve	7,50	7,895
3	Aceite mineral ligero (Drakeol 5)	5,00	5,263
4	Miristato de isopropilo	7,50	7,895
5	ST-ciclometicona 5-NF	5,00	5,263
6	Cetomacrogol 1000 BP	6,50	6,842
7	Alcohol cetílico	2,00	2,105
8	Laurato de sorbitán (Crill 1)	1,50	1,579
	Parte 2		
9	Agua purificada	38,7525	37,803
10	Ácido cítrico, anhidro	0,04	0,042
11	Citrato potásico, monohidrato	0,16	0,168
12	Propilenglicol	20,00	21,053
13	Fenoxietanol	1,00	1,053
	Parte 3		
14	Propelente P70	5	
	TOTAL	100,00	100,00

Método de Fabricación

1. Preparación de la Parte 1: Añadir los objetos 2 a 8 en el recipiente de mezclado. Calentar a 60°C y agitar para combinar. Mantener la temperatura antes de añadir Propionato de clobetasol. Agitar hasta que se disuelva y entonces aumentar la temperatura a 80-85°C como preparación para la adición de la Parte 2.
2. Preparación de la Parte 2: Añadir los objetos 9 a 13 a un recipiente de mezclado y calentar a 80-85°C* con agitación hasta obtener una disolución transparente.
3. Emulsificación: Agitar bien la Parte 1 (sin introducir aire) a continuación añadir la Parte 2. Inicialmente añadir la Parte 2 a una menor velocidad. Durante la adición de la parte 2, se producirá un periodo de mayor viscosidad que puede requerir un aumento de la velocidad de agitación, durante un periodo de tiempo corto, para asegurar una buena mezcla.
4. Homogeneización: Enfriar con agitación la emulsión hasta 40°C (enfriar a una velocidad razonablemente rápida). Homogeneizar la emulsión si el tamaño de partícula promedio es > 2,5 µm o si el tamaño de partícula máximo es > 15 µm. Enfriar con agitación la emulsión hasta 25°C.

TABLA 3

Temperatura de almacenamiento °C	Momento temporal del ensayo	Clobetasol %	% de T=0	Fenoxi-etanol %	% de T=0	Pérdida de peso (g)	Presión en bar a 25°C (en psig)	pH de espuma a 25°C	Re-disp. a 10°C	Re-disp. a 15°C	Espuma a 15°C	Espuma a 25°C	Espuma a 35°C	Velocidad de spray $gs^{-1} 21^{\circ}C$	
5°C	Inicial	0,0502	-	1,060	-	-	3,03 (44)	6,04	-	-	0,5	1,0	-	4,2	
	1 mes	0,0499	99,4	1,051	99,2										
	2 meses	0,0500	99,6	1,050	99,1										
	3 meses	0,0501	99,8	1,053	99,3										
	6 meses	0,0502	100,0	1,046	98,7										
	9 meses														
	12 meses														
	25°C	3 meses	0,0502	100,0	1,047	98,7	0,023 ± 0,009	2,96 (43)	6,07	5	4	0,5	1,0	1,5	4,2
		6 meses	0,0495	98,6	1,043	98,4	0,043 ± 0,007	2,96 (43)	6,05	6	5	0,5	0,5	1,5	2,9
		9 meses													
		12 meses													
		30°C	2 meses	0,0498	99,1	1,045	98,5	0,024 ± 0,006	3,03 (44)	6,03	5	3	0,5	1,0	-
3 meses			0,0499	99,3	1,045	98,6	0,030 ± 0,008	3,10 (45)	6,12	6	5	0,5	1,0	1,5	3,1
6 meses	0,0496		98,8	1,040	98,1	0,076 ± 0,007	2,89 (42)	6,07	6	5	0,5	0,5	1,5	4,4	
9 meses															
12 meses															
40°C	1 mes		0,0497	98,9	1,046	98,6	0,039 ± 0,006	2,96 (43)	6,04	5	4	0,5	1,0	-	4,6
	2 meses	0,0496	98,7	1,045	98,6	0,057 ± 0,005	2,96 (43)	6,03	6	5	0,5	1,0	-	4,1	
	3 meses	0,0496	98,8	1,043	98,3	0,083 ± 0,007	3,10 (45)	6,13	6	5	0,5	1,0	1,5	4,6	
	6 meses	0,0490	97,5	1,045	98,5	0,162 ± 0,011	2,89 (42)	6,06	6	6	0,5	0,5	1,5	4,2	

Ejemplo 12B

Nº de objeto	Ingrediente	% p/p	% p/p sin Propelente
	Parte 1		
1	Vaselina blanca nieve	7,50	7,895
2	Aceite mineral ligero (Drakeol 5)	5,00	5,263
3	Miristato de isopropilo	7,50	7,895
4	ST-ciclometicona 5-NF	5,00	5,263
5	Alcohol cetílico	1,00	1,053
6	Laurato de sorbitán (Crill 1, EE.UU.)	4,50	4,737
	Parte 2 (Parte 2A = 70%, Parte 2B = 30%)		
7	Agua purificada	38,7525	40,792
8	Cetomacrogol 1000 BP	4,50	4,737
9	Ácido cítrico, anhidro	0,040	0,042
10	Citrato potásico, monohidrato	0,160	0,168
	Parte 3		
11	Propilenglicol	20,00	21,053
12	Fenoxietanol	1,00	1,053
13	Propionato de clobetasol	0,0475	0,050
	Parte 4		
14	Propelente P70	5	
	TOTAL	100,00	100,00

Método de Fabricación

- 5 1. Preparación de la Parte 1: Añadir los objetos 1 a 6 al recipiente de mezclamiento. Calentar a 60-80°C y agitar hasta combinar. Mantener temperatura antes de añadir la Parte 2A.
- 10 2. Preparación de la Parte 2: Añadir el objeto 7 (Agua) a temperatura ambiente, el objeto 9 (ácido cítrico, anhidro) y el objeto 10 (citrato potásico, monohidratado) a un recipiente de tamaño adecuado. Agitar bien y añadir todo el objeto 8 (Cetomacrogol 1000 BP). Calentar hasta un máximo de 50°C hasta que el Cetomacrogol se ha disuelto completamente (por encima de 50°C el cetomacrogol se funde y formará una masa grumosa).
- 15 3. Separación de Parte 2: Llevar a cabo una comprobación de peso sobre la Parte 2 y a continuación dividir en:
 - Parte 2A – que contiene el 70% de la Parte 2
 - Parte 2B – que contiene el 30% de la Parte 2
- 20 4. Adición de la Parte 2A: Añadir la Parte 2A al recipiente de mezclamiento. La Parte 2A puede añadirse inmediatamente después de disolver el Cetomacrogol en caliente, o si se preparó previamente y se había enfriado hasta temperatura ambiente.
- 25 5. Calentar el recipiente de mezclamiento hasta al menos 80-85°C (Parte 1 + Parte 2A), con un buen mezclamiento y mantener durante 10 minutos. Cuando se mide la conductividad, está será <100 µS/cm, si no, aumentar la temperatura.

Permitir que el recipiente de mezclamiento se enfríe lentamente hasta 73,0°C. Cuando se aproxime a la temperatura objetivo (73,0°C) la velocidad de enfriamiento no debería ser superior a 1°C por minuto. Esto debería corresponder a la transparencia máxima de la emulsión. También es el punto en el que ΔConductividad cambia desde un valor negativo grande a un valor constante próximo a cero.
6. Adición de la Parte 2B: cuando el recipiente de mezclamiento alcanza los 73,0°C, se bombea la Parte 2B (que está a 25°C) y se comienza inmediatamente con el enfriamiento del recipiente de mezclamiento. La

adición de la Parte 2B debería completarse en 90 s. La temperatura de la mezcla debería ser de aproximadamente 60°C a la finalización de la adición de la Parte 2B.

- 5
7. Adición de la Parte 3: Enfriar con agitación el recipiente de mezclado hasta 35-40°C. La Parte 3 debería prepararse previamente añadiendo los objetos 11 a 13 en un recipiente adecuado y calentando hasta que se disuelva el Clobetasol. Enfriar la Parte 3 hasta < 30°C después de que el Clobetasol se haya disuelto y añadir al recipiente de mezclado a una velocidad que lleve al menos 5-10 min.
 8. Enfriar con agitación el recipiente de mezclado hasta 25-30°C (preferible 25°C). Llevar a cabo un control del peso. La emulsión base debería mantenerse a 20-25°C antes de rellenar. La emulsión base debería permanecer homogénea durante al menos 48 h sin agitación.
- 10 La Tabla 4 muestra datos de estabilidad de 3 meses asociados a una composición según el Ejemplo 12B; una composición preparada según una forma de la invención.

TABLA 4

Temperatura de almacenamiento °C	Punto temporal de ensayo	Propionato de Clobetazol %	% de T=0	Fenoxi-etanol %	% de T=0	Pérdida de peso (g)	Presión en bares a 25°C (en psig)	pH de espuma a 25°C	Re-disp. a 5°C	Espuma a 15°C	Espuma a 25°C	Espuma a 35°C	Interacción con el paquete
	Inicial	0,0497	-	1,034	-	-	2,13 (31)	6,20	-	3,0	1,5	2,0	-
25°C	3 meses	0,0491	98,8	1,0409	100,7	0,03	2,07 (30)	6,23	1	4,5	2,0	1,0	Revestimiento – sin cambios. Cesta, resorte, copa de válvula – sin cambios, cuerpo de válvula y varilla – ligeramente amarillentos. Sin signos de ataque al rayar (limpio y brillante)
	6 meses												
40°C	1 mes	0,0491	98,8	1,0288	99,5	0,01	1,93 (28)	6,21	1	1,5	1,0	1,5	Revestimiento – sin cambios. Cesta, resorte, copa de válvula, cuerpo de válvula y varilla – sin cambios. Sin signos de ataque al rayar (limpio y brillante)
	3 meses	0,0487	98,0	1,0262	99,2	0,06	2,07 (30)	6,20	1 (10°C)	4,0	1,5	2,5	Revestimiento – sin cambios. Cesta, resorte, copa de válvula, cuerpo de válvula y varilla – ligeramente amarillentos. Sin signos de ataque al rayar (limpio y brillante)
	6 meses												

ES 2 429 040 T3

Comparando las Tablas 3 y 4, se puede observar que el ingrediente activo, propionato de clobetasol y el conservante, fenoxietanol, que se analizan ambos de forma rutinaria, no están afectados por la forma física de la emulsión (es decir, técnica anterior frente a composición según la invención).

Ejemplo 13

- 5 La estabilidad física de la formulación preparada según los métodos de la invención se ha confirmado usando un Gráfico de Transmisión Turbiscan que muestra después de 4 días que la fase dispersada está distribuida homogéneamente por toda la muestra, lo que significa que no se ha producido separación de fases.

Relación de tensioactivos (Ceteareth-20: Laurato de sorbitán: Alcohol cetílico)	4,0:5,0:1,0	4,5:4,5:1,0	5,0:4,0:1,0	5,5:3,5:1,0	6,0:3,0:1,0
Parte 1					
Vaselina	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Aceite mineral	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Miristato de isopropilo	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Ciclometicona	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Alcohol cetílico	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Laurato de sorbitán	5,00	4,50	4,00	3,50	3,00
Parte 2					
Agua	58,80	58,80	58,80	58,80	58,80
Ceteareth-20	4,00	4,50	5,00	5,50	6,00
Ácido cítrico	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Citrato potásico	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Parte 3					
Propilenglicol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Fenoxietanol	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Parte 4					
Propelente de hidrocarburo P70	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Turbiscan a > 4 días	Cre moso	Cre moso	Ligeramente cre moso	Estable	Estable

Ejemplo 14

- 10 Usando la formulación establecida a continuación y preparada usando el procedimiento ilustrado en la Figura 7, se llevó a cabo un ensayo clínico de fase II como se describe.

	17% PG / pH 5
Parte 1	% p/p
Vaselina blanca	5,26
Aceite Mineral ligero	5,26
Miristato de isopropilo	10,53
Ciclometicona	2,63
Alcohol Cetílico	1,05
Monolaurato de Sorbitán	4,74

Parte 2	
Agua	46,58
Polioxil 20 Cetoesterail Éter	4,74
Ácido Cítrico anhidro	0,08
Citrato Potásico	0,13
Parte 3	
Propilenglicol	17,90
Fenoxietanol	1,05
Desonide (micronizado)	0,05
Total de concentrado de Emulsión	100,00

5 El ensayo clínico de fase II aleatorizado implicó a 106 pacientes que presentaban dermatitis atópica entre ligera y moderada que fueron sometidos a un tratamiento de 4 semanas y que posteriormente fueron controlados otras tres semanas. A los pacientes con edades entre 3 meses y 17 años se les administró la composición anterior formulada como una espuma con una relación de 2:1 (composición de desonide: vehículo sin desonide). Se determinaron los siguientes puntos finales principales para el estudio:

10 Determinación Global Estática del Investigador; transparente (0) o casi transparente (1), y
Eritema; 0 ó 1, y
Induración/Papulación; 0 ó 1, y
ISGA; mejoría mínima de 2 grados.

Se produjeron múltiples puntos finales secundarios.

15 Los resultados de la Parte 2 mostraron que cuando el punto final primario fue validado, había una tasa de respuesta del 53% en pacientes tratados con la formulación de desonide y una tasa de respuesta del 12% en pacientes tratados con el vehículo que carece del ingrediente activo desonide (placebo). La tasa de respuesta al placebo fue como era de esperar. La tasa de respuesta a la formulación de desonide fue casi el doble de la tasa esperada (53% frente a 27%). Las formulaciones según la invención muestran ventajas sorprendentes e inesperadas en la respuesta esperada.

Ejemplo 15

20 Se preparó una emulsión sub-micrónica de valerato de betametasona al 0,12% para demostrar la capacidad para disolver un agente farmacéuticamente activo en la fase oleaginosa. Se preparó la siguiente formulación.

Objeto N°	Ingrediente	Nombre comercial	
1	Octil dimetil PABA	Escalol 507	10,00
2	Valerato de betametasona	BMV	0,12
3	Aceite mineral	Drakeol 9	10,00
4	Laurato de sorbitán	Crill 1	4,00
5	Ceteareth-20	Cetomacrogol 1000 BP	5,00
6	Alcohol cetílico	Alcohol cetílico	1,00
7	Agua purificada	Agua	64,18
8	Ácido cítrico	Ácido cítrico anhidro	0,11
9	Citrato potásico	Citrato potásico	0,09
10	Fenoxietanol	Fenoxietanol	0,50
11	P70	Propelente 70	5,00*
		Total:	100,00

La formulación se preparó según el siguiente protocolo:

- Combinar los objetos 1 y 2. Agitar hasta disolución completa.
- Añadir los objetos 3, 4, 5 y 6. Calentar a 60°C y agitar hasta disolver.
- En un vaso de precipitados separado, combinar los objetos 7, 8, 9 y 10. Agitar hasta disolver.
- Con agitación, añadir el 70% de la fase acuosa a la fase oleaginoso caliente transparente. Continuar con la agitación y la calefacción a la vez que se registran la temperatura y la conductividad.
- Continuar calentando y agitando para superar justo la temperatura de reunión (aprox. 74°C). Retirar la emulsión del calor y llevarla a un agitador frío.
- Enfriar agitando hasta 30°C. Completar con agua para compensar las pérdidas por evaporación.
- Evaluar el pH y ajustar a pH 4 (si se requiere).

10 Las características físicas de la formulación se resumen a continuación:

Formulación	SME
Apariencia	Translúcida, emulsión acuosa fina
pH (a temperatura ambiente)	3,97
Diámetro medio DLS (nm)	64,0
SPOS (% de volumen > 0,5 µm)	0,109

15 En conclusión, cabe destacar que el proceso de la invención permite la formación de una microemulsión o emulsión sub-micrónica de aceite-en-agua estable, que permite la inclusión de un propelente hidrocarbonado de tal modo que se puede dispensar una espuma cuando el producto resultante está en uso. Además, la espuma resultante parece estable y efectiva. Cabe destacar que el alcance de la invención descrita en la presente memoria no se limita a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria en los ejemplos, sino que se extiende a los principios generales de la invención tal como se establece en el sumario y en la descripción detallada de la invención presentados anteriormente.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un proceso para la preparación de una composición de microemulsión o emulsión sub-micrónica de aceite en agua (O/W) para administración dérmica de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, incluyendo el método las etapas de:
- a) mezclar una primera parte que incluye al menos uno del grupo que consiste en aceites animales, minerales o vegetales, silanos, siloxanos, ésteres, ácidos grasos, grasas, compuestos halogenados o alcoholes alcoxilados; y al menos un tensioactivo lipofílico, y
una segunda parte que incluye agua y al menos un tensioactivo hidrofílico para alcanzar homogeneidad,
- 10 b) calentar la mezcla de la etapa a) hasta una temperatura de reunión de fases en el intervalo de 40-99°C, preferiblemente de 45-95°C, más preferiblemente de 65-85°C, con mezclado continuo para obtener una microemulsión o emulsión sub-micrónica de aceite en agua,
- c) permitir que dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica se enfríe, y
- 15 d) añadir una tercera parte a dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica a una temperatura de entre 2°C y dicha temperatura de reunión de fase, siendo dicha tercera parte, si es necesario, premezclada y calentada hasta que los componentes se disuelven, e incluyendo al menos un compuesto de tipo anfifílico no tensioactivo, y
donde la relación másica del al menos un tensioactivo hidrofílico respecto del al menos un tensioactivo lipofílico se encuentra entre 9,0:1,0 y 2,0:3,0.
- 20 **2.** El proceso según la reivindicación 1, donde dicha segunda parte se añade en dos alícuotas, siendo dichas alícuotas preferiblemente de aproximadamente el 70% y el 30% en peso de la segunda parte, respectivamente.
- 3.** El proceso según la reivindicación 2, donde la segunda alícuota se añade después de que dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica se haya formado, a una temperatura sustancialmente por debajo de la temperatura de la primera alícuota, y con una velocidad rápida de tal modo que se reduzca la temperatura global de la composición preferiblemente hasta por debajo de aproximadamente 60°C, con lo que se fija la estructura de la microemulsión o emulsión sub-micrónica.
- 25 **4.** El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde se incluye un agente farmacéuticamente activo en dicha primera parte.
- 5.** El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde se incluye un agente farmacéuticamente activo en dicha segunda parte.
- 30 **6.** El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde se incluye un agente farmacéuticamente activo en dicha tercera parte.
- 7.** El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, donde dicho ingrediente farmacéuticamente activo es insoluble o solo ligeramente soluble en agua.
- 35 **8.** El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, donde dicho ingrediente farmacéuticamente activo es uno o más compuestos insolubles en agua seleccionados entre corticosteroides, desonide, clobetasol, betametasona, análogos de vitamina D y análogos de vitamina A.
- 9.** El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde un agente oclusivo está presente en dicha primera parte.
- 40 **10.** El proceso según la reivindicación 9, donde dicho agente oclusivo es vaselina.
- 11.** El proceso según la reivindicación 1, que incluye las etapas de:
- a) calentar una primera parte que incluye al menos uno del grupo que consiste en aceites animales, minerales o vegetales, silanos, siloxanos, ésteres, ácidos grasos, grasas, compuestos halogenados o alcoholes alcoxilados; y al menos un tensioactivo lipofílico, hasta una temperatura de 40-99°C, preferiblemente de 45-95°C, y más preferiblemente de 65-85°C, y mezclar hasta homogeneidad,
- 45 b) calentar una segunda parte que incluye agua y al menos un tensioactivo hidrofílico hasta una temperatura de 40-99°C, preferiblemente de 45-95°C, más preferiblemente de 65-85°C, y mezclar hasta alcanzar homogeneidad,

- c) añadir dicha segunda parte a dicha primera parte a una temperatura de 40-99°C, preferiblemente de 45-95°C, más preferiblemente de 65-85°C, con agitación continua, con lo que se forma una microemulsión o una emulsión sub-micrónica a una temperatura de reunión de fases,
 - d) permitir que dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica se enfríe, y
- 5 e) añadir una tercera parte a dicha microemulsión o emulsión sub-micrónica a una temperatura entre la temperatura ambiente y dicha temperatura de reunión de fase, siendo dicha tercera parte premezclada y, si es necesario, calentada hasta que los componentes se disuelven, e incluyendo al menos un compuesto de tipo anfifílico no tensioactivo, y
- 10 donde la relación másica del al menos un tensioactivo hidrofílico respecto del al menos un tensioactivo lipofílico se encuentra entre 9,0:1,0 y 2,0:3,0.

FIGURA 1

**Espuma de Propionato de Clobetasol libre de Etanol, 0,05%
Diagrama de Flujo del Proceso**

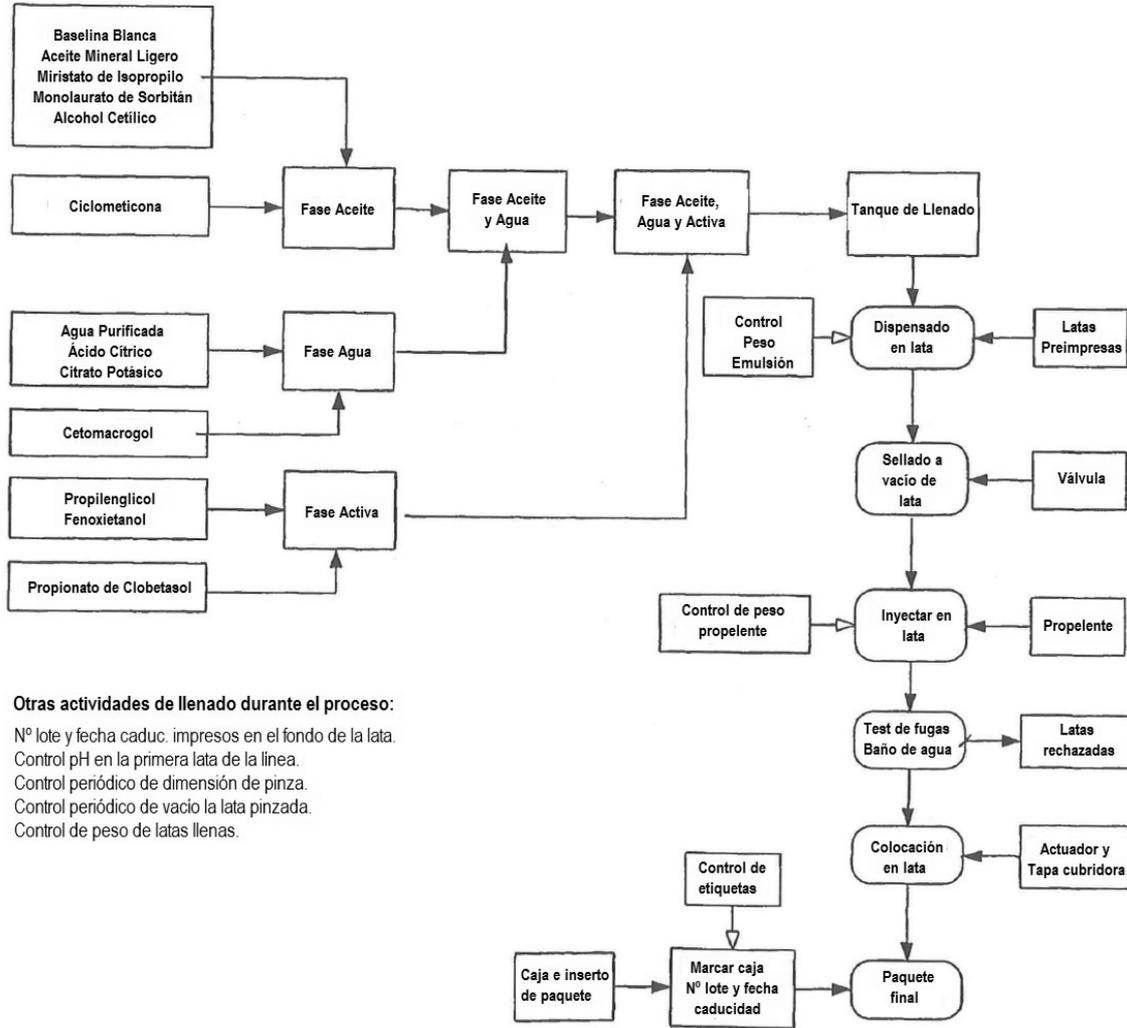


FIGURA 2

Propionato de Clobetrasol E 15 kg

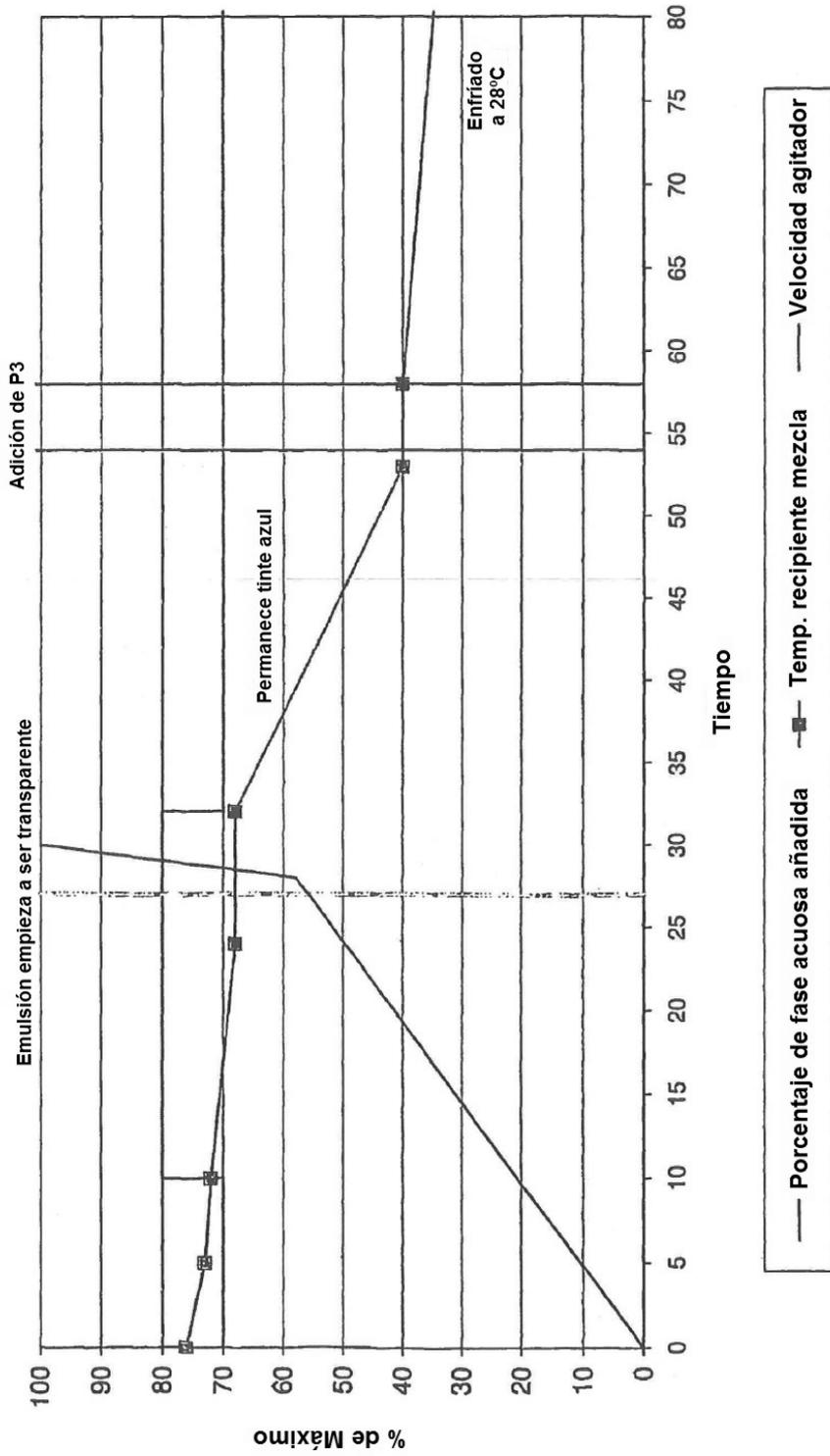


FIGURA 3 - Desonide E 15 kg Lote n° 367-24

Adición lenta de P2 hasta inversión, después adición rápida del resto de P2

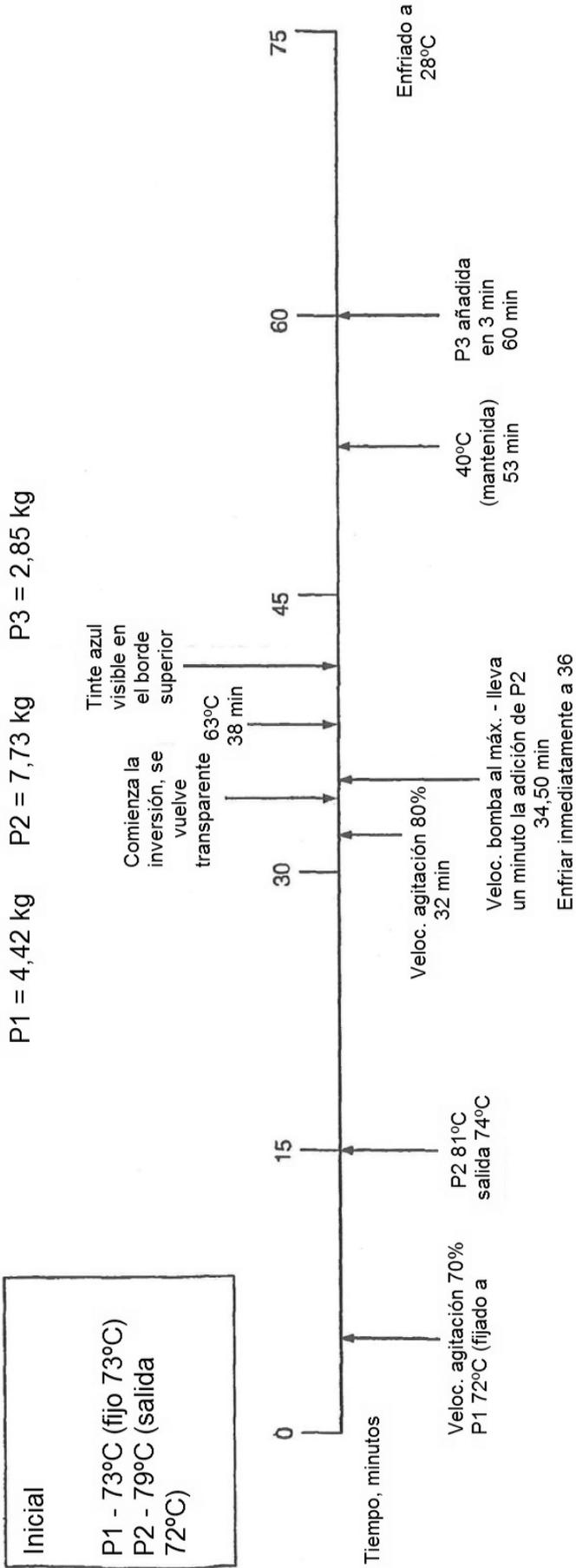


FIGURA 4

Desonide E 15 kg Lote

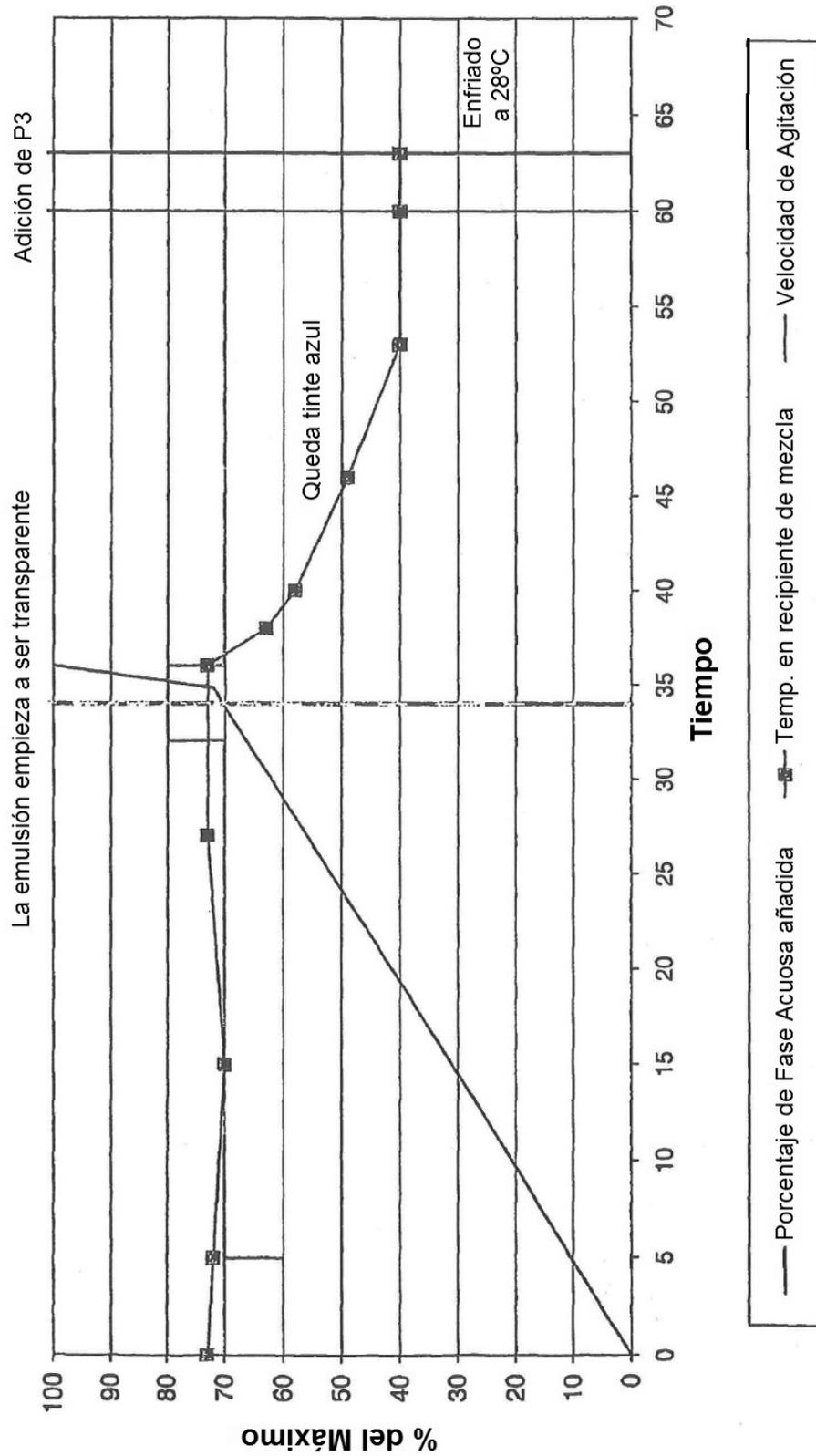
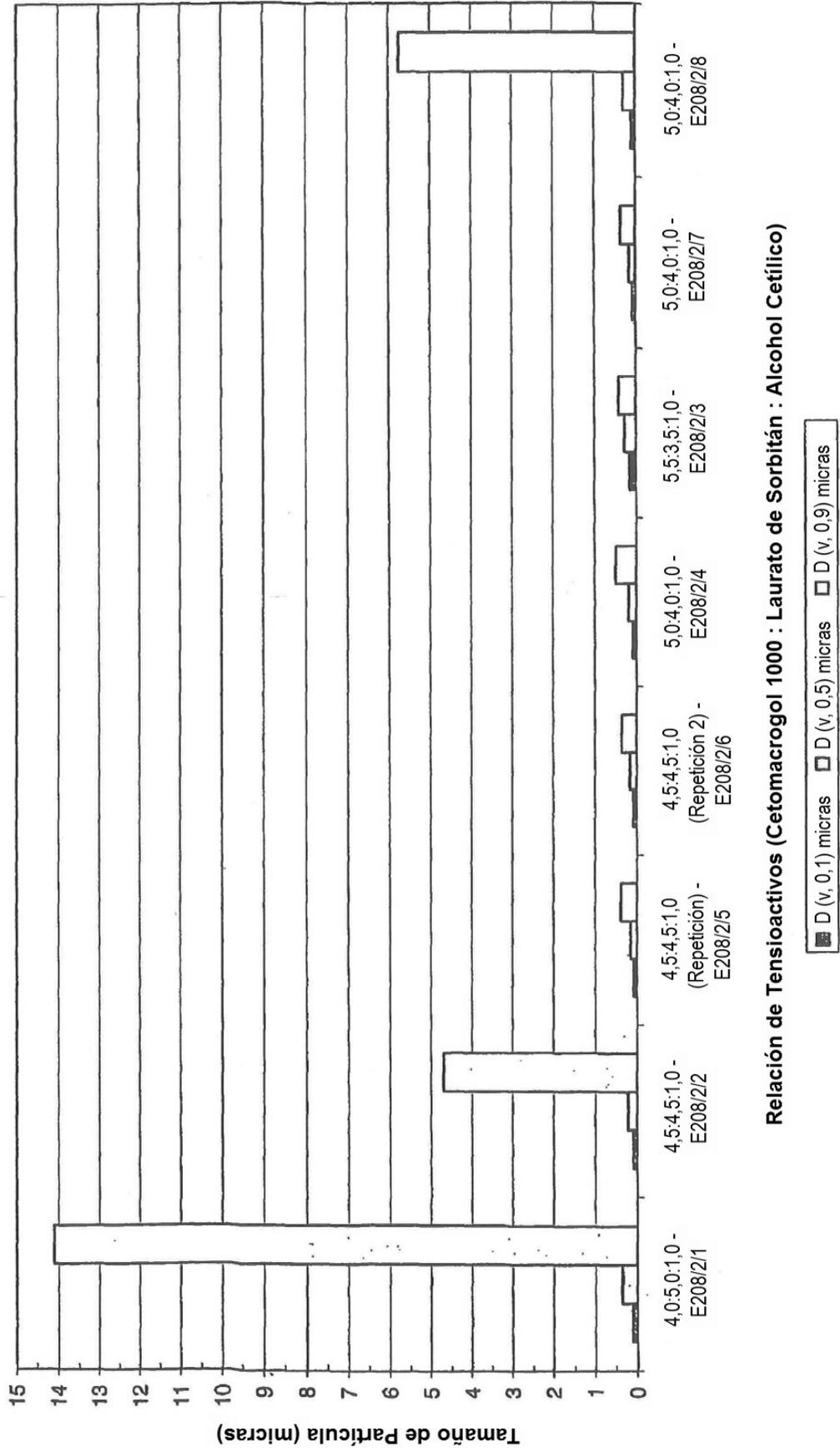


FIGURA 5

BMV E - Distribución de Tamaños de Partícula vs. Relación de Tensioactivos



Relación de Tensioactivos (Cetomacrogol 1000 : Laurato de Sorbitán : Alcohol Cetílico)

FIGURA 6

Conductividad vs. Temperatura - BMV E

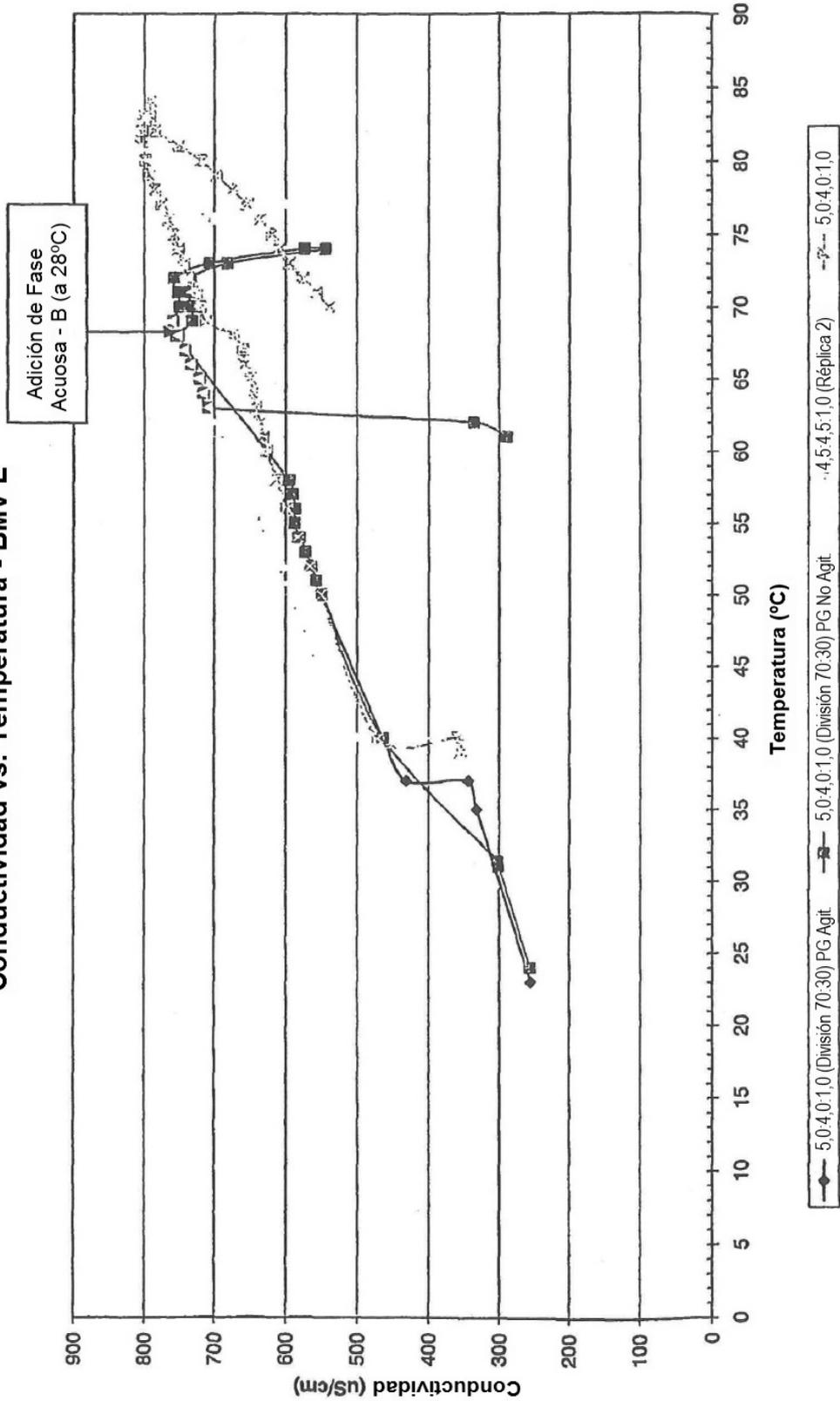


FIGURA 7

