

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 840**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 8/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2003 E 03818189 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 1660038**

54 Título: **Composiciones esteroídicas que contienen ácidos hidroxicarboxílicos y métodos para usarlas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2014

73 Titular/es:

**STIEFEL LABORATORIES, INC. (100.0%)
Corporation Service Company 2711 Centerville
Road, Suite 400
Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:

SERIKAKU, DANIELA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 515 840 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

Composiciones esteroídicas que contienen ácidos hidroxicarboxílicos y métodos para usarlas

Campo de la invención

5 La materia objeto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica que comprenden dos ingredientes activos, ácido láctico como ácido hidroxicarboxílico y prednicarbato, y agente hidratante de pirrolidonacarboxilato de sodio. En un aspecto particular, los dos ingredientes activos de las composiciones de la presente invención tienen una pureza de al menos 90% y una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente 10% de la concentración inicial de los ingredientes activos. Estas composiciones se utilizan para aplicaciones médicas tópicas, en particular para el tratamiento de dermatosis que responden a esteroides.

Antecedentes de la invención

15 Se sabe en la técnica que los medicamentos tópicos que incluyen corticosteroides son útiles para tratar afecciones cutáneas tales como dermatitis atópica, psoriasis y otras patologías de la piel. Los productos actuales que contienen esteroides están disponibles principalmente como geles, lociones o pomadas que se proveen en tubos o frascos y se aplican con la mano a una zona afectada de la piel.

20 Sin embargo, los resultados del uso de corticosteroides en el tratamiento tópico de, por ejemplo, la psoriasis han sido variables e impredecibles. En algunos casos, los corticosteroides tópicos parecían mejorar y erradicar las lesiones psoriásicas, pero en otros casos los corticosteroides resultaron ser ineficaces en la administración tópica. La resistencia al fármaco y un empeoramiento de rebote son también características comunes cuando se utilizan sólo corticosteroides en el tratamiento de la psoriasis. En consecuencia, a menudo se requiere usar corticosteroides en combinación con otro ingrediente que estabilice y mejore la actividad del corticosteroide.

La patente de EE.UU. nº 3,879,537 describe el uso de ciertos α -hidroxiácidos, α -cetoácidos y compuestos relacionados para el tratamiento tópico de afecciones ictióticas (similares a escamas de pescado) en seres humanos.

25 De modo similar, la patente de EE.UU. nº 3,920,835 describe el uso de estos ciertos α -hidroxiácidos, α -cetoácidos y sus derivados para el tratamiento tópico de la caspa, acné e hiperqueratosis palmar y plantar. Por tanto, los α -hidroxiácidos y α -cetoácidos, eran asimismo bien conocidos en la técnica como poseedores de efectos dermatológicos.

30 En vista de estas enseñanzas anteriores, la patente de EE.UU. nº 4,246,261 describe que hidroxiácidos y compuestos relacionados mejoran en gran medida la eficacia terapéutica de corticosteroides en el tratamiento tópico de trastornos dermatológicos tales como psoriasis, eczema, dermatitis seborreica y otras afecciones inflamatorias de la piel.

35 Diversos productos han llegado al mercado aprovechando esta combinación de hidroxiácido y corticosteroide. Por ejemplo, el producto Lacticare-HC Lotion (Stiefel Laboratories, Inc., Coral Gables, FL) contiene una combinación de hidrocortisona y ácido láctico. Este producto ha sido bien conocido para uso en el tratamiento del prurito, por ejemplo.

Han llegado al mercado otros numerosos productos similares que contienen una combinación de hidroxiácidos tales como ácido láctico y un corticosteroide tal como hidrocortisona. Sin embargo, la mayoría de estos productos contiene hidrocortisona como el ingrediente activo esteroídico.

40 Es bien sabido que el uso excesivo de hidrocortisona presenta diversos efectos secundarios indeseados, entre ellos visión borrosa, halos en torno a las luces, latido cardíaco irregular, insomnio, cambios de humor, aumento de peso, fatiga, enrojecimiento, formación de ampollas, escozor, picazón, descamación, adelgazamiento de la piel y estrías. Además, es bien sabido que los niños son especialmente sensibles a los efectos secundarios indeseados de la hidrocortisona administrada por vía tópica. Por consiguiente, continúa existiendo en la técnica la necesidad de productos de corticosteroides tópicos que contengan un esteroide distinto de la hidrocortisona, especialmente para el tratamiento pediátrico.

45 Se han comercializado varios de estos productos tópicos que contienen un esteroide distinto de la hidrocortisona. Sin embargo, ninguno de ellos enseña o sugiere el uso de un agente hidratante que pueda colaborar en los efectos terapéuticos y en la conformidad del paciente con estas composiciones. Tal como se muestra en la patente de E.E.U.U. nº 5,874,974, es deseable incluir un agente que tenga un efecto hidratante o emoliente con una composición que contenga un esteroide para complementar la acción curativa del esteroide y para intensificar el efecto del esteroide sobre la piel.

Una deficiencia de las composiciones de esteroides tópicos de la técnica anterior es la falta de reconocimiento de la importancia de mantener un elevado nivel de pureza de los fármacos activos con una baja cantidad de productos de

degradación. Esta deficiencia es superada con las presentes formulaciones que no sólo contienen tres componentes esenciales, sino que también requieren una elevada pureza de fármaco y escasos productos de degradación de fármaco, lo que aumenta la eficacia y la vida útil de la composición tópica.

5 Por consiguiente, continúa existiendo una necesidad en la técnica de composiciones esteroídicas tópicamente útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos dermatológicos que contengan un esteroide distinto de la hidrocortisona, un segundo ingrediente, tal como un hidroxácido, para estabilizar e incrementar la actividad del esteroide, y un agente hidratante para complementar la actividad curativa del esteroide. Continúa existiendo además una necesidad de tales composiciones tópicamente que mantengan un alto nivel de pureza del fármaco o fármacos activos y un bajo nivel de productos de degradación de los mismos. La materia objeto de la presente invención atiende estas necesidades.

10 H.G. Vogel y W. Petri (1985) en *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 35: 939-946, y W. Petri et al. (1986) en *H+G Zeitschrift für Hautkrankheiten* 61: 62-73, describen composiciones tópicamente que comprenden prednicarbo y ácido láctico.

Sumario de la invención

15 La materia objeto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para administración tópica que comprende:

de 1 a 10% en peso de ácido láctico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

de 0,1 a 1,0% en peso de prednicarbo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y

20 de 1 a 8% en peso de pirrolidonacarboxilato de sodio;

en donde el ácido láctico y prednicarbo tienen una pureza de al menos 90% y una concentración de producto o productos de degradación inferior a 10% de la concentración inicial de dicho ácido láctico y prednicarbo, a lo largo de la vida útil de la composición; y

25 en donde la composición es una loción que es una emulsión que tiene una fase oleosa y una fase acuosa y dicha composición tiene un pH de 3,0 a 6,0.

En una realización preferida, la materia objeto de la presente invención se refiere a la anterior composición para uso en el tratamiento de una dermatosis que responde a esteroides en un mamífero, mediante administración tópica.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

30 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "productos de degradación" se refiere al producto o productos producidos por la descomposición de uno o más de los ingredientes activos de las composiciones de la presente invención.

35 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "período de tiempo prolongado" se refiere a la vida útil de una composición de la materia objeto de la presente invención, incluyendo el tiempo transcurrido en el estante de una farmacia así como todo el período de tiempo posterior a la venta de la composición durante el cual la composición permanece eficaz para el uso indicado.

40 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "lactonas" se refiere a derivados del compuesto o compuestos objeto, modificados de manera que un grupo hidroxilo y un grupo ácido carboxílico se combinen para formar un éster cíclico, que poseen la misma actividad farmacológica que el compuesto o compuestos objeto y que no son ni biológicamente ni de otra manera indeseables. Los ejemplos no limitantes de lactonas adecuadas incluyen gluconolactona, galactonolactona, glucuronolactona, galacturonolactona, gulonolactona, ribonolactona, lactona del ácido sacárico, pantoil-lactona, glucoheptonolactona, manonolactona y galactoheptonolactona.

45 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales del compuesto o compuestos activos que poseen la misma actividad farmacológica que el compuesto o compuestos activos y que no son ni biológicamente ni de otra manera indeseables. Una sal se puede formar con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos no limitantes de ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido bisulfónico, ácido bórico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido diglucónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glicérico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glucoheptanoico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido

5 málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftílico, ácido nicotínico, ácido nitroso, ácido oxálico, ácido pelargónico, ácido fosfórico, ácido propiónico, sacarina, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido tioglicólico, ácido tiosulfúrico, ácido tosílico, ácido undecilénico, etanolamina, aminoácidos de origen natural y obtenidos
 10 sintéticamente. Los ejemplos no limitantes de sales de bases incluyen sales de amonio; sales de metal alcalino, tales como sales de sodio y de potasio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio y de magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de dicitlohexilamina; metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, y así sucesivamente. Asimismo, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo, de propilo y de butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, de dietilo, de dibutilo y de diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; haluros aromáticos tales como bromuros de bencilo y de fenetilo; y otros. Se obtienen de este modo productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

15 Se entiende que otros términos tal como se emplean en la presente memoria están definidos por sus significados bien conocidos en la técnica.

Composiciones farmacéuticas tópicas

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración tópica contienen dos ingredientes activos: un α -hidroxiácido, es decir ácido láctico, y prednicarbató. La presencia de estos dos ingredientes activos diferentes proporciona un efecto sinérgico, o mayor que el aditivo, cuando las composiciones de la presente invención son aplicadas sobre la piel. Es decir, las composiciones de la presente invención que contienen estos dos ingredientes activos producen un efecto médico mayor que el que sería mostrado por la suma de los efectos médicos de un α -hidroxiácido y prednicarbató aplicados por separado a la misma piel.

25 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen un agente hidratante, es decir, agente hidratante de pirrolidonacarboxilato de sodio. Este agente hidratante actúa para intensificar aún más los efectos y la acción curativa del prednicarbató sobre la piel. Además, el agente hidratante hidrata la piel, evitando los efectos secundarios normales del uso de corticosteroides, tales como sequedad, enrojecimiento, formación de ampollas, escozor, picazón y descamación de la piel. Por consiguiente, la adición del agente hidratante a las presentes composiciones mejorará la conformidad del paciente con un régimen de tratamiento prescrito.

30 Las composiciones de la presente invención se forman como una emulsión de aceite-en-agua, es decir, una emulsión que tiene una fase oleosa y una fase acuosa. Preferiblemente, la fase oleosa de la emulsión comprende un material aceitoso y un emulsionante para ayudar a la formación de la emulsión. Más preferiblemente, la fase oleosa contiene al menos dos emulsionantes.

35 El primer ingrediente activo, ácido láctico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está contenido preferiblemente en la fase acuosa de la emulsión. La fase acuosa contiene de manera adicional preferiblemente el agente hidratante de las composiciones de la presente invención, es decir, la sal de pirrolidonacarboxilato. En caso necesario, se ajusta el pH de esta fase acuosa a un intervalo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,0 antes de que se combine con la fase oleosa para formar la emulsión. En una realización particularmente preferida, el pH de la fase acuosa se ajusta a un intervalo de pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0.

40 Una vez que se han combinado la fase oleosa y la fase acuosa para formar la emulsión, se solubiliza en un disolvente adecuado y se dispersa por toda la emulsión el segundo ingrediente activo, prednicarbató o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Puesto que la emulsión es una emulsión de aceite en agua que tiene agua como componente principal, la composición final tendrá un pH que reflejará el de la fase acuosa. En consecuencia, el pH de la composición final abarca de 3,0 a 6,0. En una realización particularmente preferida, el pH de la composición final abarca de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0.

50 Estas particulares características de emulsión y de pH confieren a las presentes composiciones las ventajas únicas de ser capaces de mantener un alto nivel de pureza y una baja concentración de productos de degradación de los ingredientes activos. El alto nivel de pureza y baja concentración de productos de degradación permite a las composiciones de la presente invención tener una vida útil más larga y una eficacia farmacéutica incrementada en comparación con otros productos de corticosteroides conocidos con anterioridad en la técnica.

En este sentido, las composiciones de la presente invención mantienen un nivel de pureza de al menos 90%, preferiblemente al menos 92,5%, más preferiblemente al menos 95% de cada uno de los ingredientes activos, durante un periodo prolongado de tiempo.

55 Asimismo, las composiciones de la presente invención son capaces de mantener una baja concentración de producto o productos de degradación de los ingredientes activos durante un periodo de tiempo prolongado. En este sentido, las presentes composiciones mantendrán una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente 10%, preferiblemente inferior a aproximadamente 7,5%, más preferiblemente inferior a

aproximadamente 5% de la concentración inicial de cada uno de los ingredientes activos. Estas propiedades ventajosas eran desconocidos con anterioridad en las composiciones de la técnica anterior.

α-Hidroxiácidos

5 Las composiciones de la presente invención contienen de 1 a 10% en peso de ácido láctico en calidad de un α-hidroxiácido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un primer ingrediente activo. En una realización preferida, las composiciones de la presente invención contienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 7% en peso del α-hidroxiácido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Es un aspecto esencial de las composiciones de la presente invención mantener un nivel de pureza de al menos 90%, preferiblemente al menos 92,5%, más preferiblemente al menos 95% del α-hidroxiácido durante un período de tiempo prolongado. Análogamente, las composiciones de la presente invención son capaces de mantener una baja concentración de producto o productos de degradación del α-hidroxiácido, en concreto menos de aproximadamente 10%, preferiblemente menos de aproximadamente 7,5%, más preferiblemente menos de aproximadamente 5% de la concentración inicial del α-hidroxiácido durante un período de tiempo prolongado.

El α-hidroxiácido es ácido láctico o una sal del mismo.

15 Prednicarbato

Las composiciones de la presente invención contienen además de 0,1 a 1,0% en peso de prednicarbato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización muy preferida, las composiciones de la presente invención contienen de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,5% en peso de prednicarbato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Es un aspecto esencial para las composiciones de la presente invención mantener un nivel de pureza de al menos 90%, preferiblemente al menos 92,5%, más preferiblemente al menos 95% del prednicarbato durante un período de tiempo prolongado. Análogamente, las composiciones de la presente invención son capaces de mantener una baja concentración de producto o productos de degradación del prednicarbato, por ejemplo inferior a aproximadamente 10%, preferiblemente inferior a aproximadamente 7,5%, más preferiblemente inferior a aproximadamente 5% de la concentración inicial del prednicarbato, durante un período de tiempo prolongado.

25 El prednicarbato es especialmente útil en las composiciones de la presente invención ya que los niños y las personas con piel sensible lo toleran más fácilmente que otros esteroides conocidos, tales como la hidrocortisona. En consecuencia, en virtud de la presencia de prednicarbato en lugar de hidrocortisona, las composiciones de la presente invención permiten una mayor frecuencia de administración y que se suministre una mayor cantidad de fármaco a niños y a personas con piel sensible.

Agentes hidratantes

35 Las composiciones de la presente invención contienen además como un componente esencial un agente hidratante, de 1 a 8% en peso de pirrolidonacarboxilato de sodio. En una realización muy preferida, las composiciones de la presente invención contienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 7% en peso de la sal de pirrolidonacarboxilato.

40 La adición del agente hidratante a las composiciones farmacéuticas de la presente invención intensifica los efectos y la acción curativa del prednicarbato sobre la piel. Además, el agente hidratante hidrata la piel, evitando los efectos secundarios normales del uso de corticosteroides, tales como sequedad, enrojecimiento, formación de ampollas, escozor, picazón y descamación de la piel. Por consiguiente, la adición del agente hidratante a las presentes composiciones mejorará la conformidad del paciente con un régimen de tratamiento prescrito.

Ingredientes adicionales

Las composiciones de la presente invención se forman como una emulsión de aceite en agua que tiene una fase oleosa y una fase acuosa. A este respecto, la fase oleosa de la emulsión comprende un material oleoso y al menos un emulsionante para ayudar a la formación de la emulsión.

45 Los materiales oleosos ilustrativos no limitantes incluyen aceite mineral, vaselina, derivados del petróleo, ácidos grasos, derivados de ácido graso, alcoholes grasos, derivados de alcohol graso, parafinas y mezclas de los mismos.

50 En las composiciones de la presente invención se utiliza al menos un emulsionante para formar la emulsión. En una realización preferida, están presentes al menos dos emulsionantes en la fase oleosa para ayudar a formar la emulsión. Los ejemplos no limitantes, preferidos, de emulsionantes utilizados en las composiciones de la presente invención incluyen ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, ésteres de ácido graso de sorbitán, estearato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, polietilenglicol, alcoholes grasos, polímeros de bloques poliméricos de óxido de etileno-óxido de propileno (Pluronic), derivados de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. En una realización preferida, los emulsionantes utilizados en las composiciones de la presente invención son, o bien naturales o bien preparados sintéticamente.

Los emulsionantes particularmente preferidos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, alcohol estearílico y polioxietileno(20)-cetoesteariléter (cetearth-20), y estearato de glicerilo y polietilenglicol-100 (PEG-100)/estearato de glicerilo.

5 La fase acuosa constituye la porción principal de las presentes composiciones en emulsión. Por consiguiente, las presentes composiciones comprenden preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 98% en peso de agua. En una realización particularmente preferida, las presentes composiciones comprenden de aproximadamente 55 a aproximadamente 85% en peso de agua.

10 Las composiciones de la presente invención pueden comprender además diversos excipientes adicionales comúnmente conocidos para los expertos ordinarios en la técnica como útiles en composiciones tópicas. Algunos ejemplos no limitantes de tales excipientes adicionales incluyen antioxidantes, quelatos, conservantes, emolientes, humectantes, alcoholes alquílicos líquidos, agentes espesantes, modificadores de pH, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de antioxidantes específicos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, alfa tocoferol, palmitato de ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, galato de propilo, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio y mezclas de los mismos.

15 Los ejemplos no limitantes de conservantes específicos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen metilparabeno, cloruro de benzalconio, propilparabeno, ácido benzoico, EDTA, ácido fenólico, ácido sórbico, alcohol bencílico, alcohol isopropílico, cloruro de benzetonio, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, glicerol, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, sorbato de potasio, propilenglicol, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal y mezclas de los mismos. Un
20 conservante particularmente preferido a este respecto es metilparabeno.

Los ejemplos no limitantes de emolientes específicos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen lactato de miristilo, palmitato de isopropilo, parafina líquida ligera, alcohol cetearílico, lanolina, aceite mineral, vaselina, cera de ésteres cetílicos, colesterol, glicerol, monoestearato de glicerol, miristato de isopropilo, lecitina y
25 mezclas de los mismos. Son emolientes particularmente preferidos a este respecto el lactato de miristilo, palmitato de isopropilo y parafina líquida ligera.

Los ejemplos no limitantes de humectantes específicos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen glicerina, propilenglicol, sorbitol y triacetina.

30 Los ejemplos no limitantes de alcoholes alquílicos líquidos específicos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen etanol, alcohol isopropílico, alcohol octadecílico, alcohol propílico, butanol y pentanol. Un alcohol alquílico líquido particularmente preferido a este respecto es el etanol.

Los ejemplos no limitantes de agentes espesantes específicos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen alcohol cetílico, carbómeros, crosolímeros de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(óxido de etileno) y mezclas de los mismos. Son agentes espesantes particularmente
35 preferidos a este respecto el alcohol cetílico, carbómero 940 y crosolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30.

Los modificadores de pH útiles en las composiciones de la presente invención incluyen ácidos, bases y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes preferidos de modificadores de pH a este respecto incluyen el ácido acético, ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido fosfórico, sacarina, ácido sórbico, ácido sulfúrico, ácido
40 tiosulfúrico, ácido undecilénico, etanolamina, trietanolamina, carbonato de sodio, acetato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, citrato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio y mezclas de los mismos.

45 En una realización particularmente preferida, el modificador de pH contiene un grupo hidroxilo. El hidróxido de sodio es un modificador de pH que contiene un grupo hidroxilo, muy preferido, útil en las composiciones de la presente invención.

Métodos de tratamiento

50 Varias dermatosis que responden a esteroides específicas pueden ser tratadas de acuerdo con los métodos de la presente invención. Son ilustrativas entre estas dermatosis la dermatitis de contacto, eczema, dermatitis atópica, ictiosis, psoriasis, xerodermia, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis por estasis, liquen simple crónico, dermatofitosis, candidiasis, sarna, pitiriasis rosada, liquen plano, pitiriasis roja pilosa, penfigoide ampollar, miliaria, eczema agudo y crónico, lupus eritematoso, reacciones fotoalérgicas, prurito, y combinaciones de las mismas. Otras dermatosis que responden a esteroides, conocidas por los expertos ordinarios en la técnica, son contempladas además como incluidas dentro del alcance de la materia objeto de la presente invención.

55 Las dermatosis que responden a esteroides tratadas de acuerdo con los métodos de la presente invención pueden tener una diversidad de causas. Algunos ejemplos no limitantes de tales causas incluyen la hipersensibilidad, la

mediación por IgE, anticuerpos anti-membrana, enfermedad compleja inmunitaria, inmunidad mediada por células, y combinaciones de las mismas.

5 La dermatosis que responde a esteroides también puede ser causada por una agresión a un tejido del mamífero que tiene la dermatosis. Algunos ejemplos no limitantes de tales agresiones incluyen una agresión física, una agresión química, una agresión ambiental, una agresión mediada por vía tópica, una agresión mediada internamente, y combinaciones de las mismas.

10 Además, dichas dermatosis que responden a esteroides puede ser una respuesta fisiológica secundaria a una enfermedad primaria. Algunos ejemplos no limitantes de tales enfermedades primarias causantes de la dermatosis que responde a esteroides incluyen una infección, una respuesta alérgica, un trastorno hiperproliferativo, un trastorno inmunológico, un trastorno metabólico, una respuesta inducida por fármaco, un trastorno relacionado con el funcionamiento correcto o incorrecto de órganos, y combinaciones de las mismas.

La dermatosis sensible a esteroides puede provocar una diversidad de síntomas en el mamífero afectado con la misma. Los ejemplos no limitantes de posibles síntomas incluyen inflamación, enrojecimiento, desgarro de tejido, deformación de tejido, exudados, formación de costras, dolor, prurito y mezclas de los mismos.

15 Además de tratar dermatosis que responden a esteroides, los métodos de la presente invención también contemplan el uso de las composiciones de la invención descritas en la presente memoria para el tratamiento de enfermedades tisulares en un mamífero.

Métodos de producción

20 La materia objeto de la presente invención se refiere además a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica adecuada para administración tópica que comprende una emulsión, comprendiendo dicho procedimiento:

- 1) preparar una fase oleosa que comprende un material oleoso seleccionado del grupo consistente en aceite mineral, vaselina, derivados del petróleo, ácidos grasos, derivados de ácido graso, alcoholes grasos, derivados de alcohol graso, parafinas y mezclas de los mismos, y al menos dos emulsionantes;
- 25 2) preparar una fase acuosa que comprende el α -hidroxiácido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una pureza de al menos 90% y una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente 10% de la concentración inicial de dicho α -hidroxiácido y la sal de pirrolidonacarboxilato;
- 3) ajustar el pH de dicha fase acuosa a un intervalo de 3,0 a 6,0;
- 30 4) añadir dicha fase oleosa a dicha fase acuosa mientras se mezcla a una temperatura de aproximadamente 55 a aproximadamente 85°C para obtener una emulsión homogénea;
- 5) enfriar dicha emulsión a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 45°C;
- 6) solubilizar prednicarbato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una pureza de al menos 90% y una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente 10% de la concentración inicial de dicho prednicarbato en un alcohol alquílico inferior y dispersar dicho prednicarbato por toda dicha emulsión; y
- 35 7) recuperar una composición farmacéutica tópica en emulsión.

40 En una realización preferida de la materia objeto de la presente invención, la fase oleosa se prepara mezclando un material oleoso y al menos dos emulsionantes a una temperatura de aproximadamente 55 a aproximadamente 85°C. En una realización particularmente preferida, la fase oleosa se prepara mezclando además un agente espesante, un emoliente y un conservante con el material aceitoso y los al menos dos emulsionantes.

45 En otra realización preferida de la materia objeto de la presente invención, la fase acuosa se prepara mezclando en primer lugar un conservante seguido por un agente espesante polimérico en agua purificada a una temperatura de aproximadamente 55 a aproximadamente 85°C antes de añadir el α -hidroxiácido o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una sal de pirrolidonacarboxilato. Una vez que se han mezclado estos ingredientes, se añade un modificador de pH a la fase acuosa para asegurar un pH de 3,0 a 6,0, con preferencia de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0. En una realización particularmente preferida, el pH se ajusta mediante la adición de hidróxido de sodio a la fase acuosa. Este pH representa el pH final de la composición. Es necesario ajustar el pH de la fase acuosa antes de la adición de la fase oleosa para garantizar que la fase oleosa no se entremezcle con la fase acuosa, destruyendo la emulsión, durante la adición del modificador de pH.

50 En un aspecto particularmente clave del procedimiento de la presente invención, se enfría la emulsión desde una temperatura de aproximadamente 55 a aproximadamente 85°C hasta una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 45°C antes de dispersar en la misma el prednicarbato. Este paso de enfriamiento es particularmente importante porque a temperaturas superiores a 63°C se formará una cantidad sustancial de

productos de degradación de prednicartrato. En consecuencia, es necesario enfriar la emulsión antes de añadir el prednicartrato para mantener la elevada pureza del prednicartrato y baja cantidad de productos de degradación de prednicartrato esenciales para las composiciones de la presente invención.

- 5 Están además contempladas dentro del alcance de la materia objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas producidas de acuerdo con el procedimiento descrito en lo que antecede, en donde el α -hidroxiácido y el prednicartrato en dichas composiciones mantienen cada uno una pureza de al menos 90% y una concentración de producto o productos de degradación inferior a aproximadamente 10% de la concentración inicial del α -hidroxiácido y del prednicartrato. Si han sido producidas de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, estas composiciones presentan estabilidad química y física adecuadas para la administración tópica.
- 10 Las composiciones producidas de acuerdo con estos procedimientos se utilizan en una loción. Se pueden colocar estas composiciones en un recipiente de contención adecuado que comprenda una superficie de contacto con el producto compuesta de un material seleccionado del grupo consistente en vidrio, plástico, acero, acero inoxidable, aluminio, teflón, estructura polimérica, estructura cerámica, aleaciones, y mezclas de los mismos. Estos recipientes de contención se utilizan para facilitar la fabricación, manipulación, elaboración, envasado, almacenamiento y
- 15 administración de dicha composición.

Dosificación

- Los niveles de dosificación apropiados para los agentes activos contemplados en la materia objeto de la presente invención son bien conocidos para los expertos ordinarios en la técnica. Se sabe que niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5.000 mg por kilogramo de peso corporal de los
- 20 compuestos o composiciones terapéuticos activos son útiles en el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones contemplados en la presente invención. Típicamente, esta cantidad eficaz de los agentes terapéuticos activos comprenderá en general de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día. Además, se entenderá que esta dosis de agentes terapéuticos activos puede ser administrada en una única unidad de dosificación o bien en múltiples unidades, para proporcionar el efecto
- 25 terapéutico deseado. Si se desea, se pueden emplear otros agentes terapéuticos en combinación con los proporcionados por la materia objeto de la presente invención.

- Tal como se ha discutido con anterioridad, es bien sabido que el uso excesivo de hidrocortisona presenta una variedad de efectos secundarios indeseados, entre ellos enrojecimiento, formación de ampollas, descamación, adelgazamiento de la piel, y estrías. Estos efectos secundarios de la hidrocortisona son especialmente pronunciados
- 30 en niños y en personas que tienen la piel sensible. Las composiciones de la presente invención resuelven estos problemas reconocidos en la técnica ya que contienen el esteroide prednicartrato, que es tolerado más fácilmente por niños y personas que tienen la piel sensible, en lugar de hidrocortisona. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención están especialmente formuladas para uso pediátrico y para administración a la piel sensible. Las composiciones de la presente invención permiten una mayor frecuencia de administración y suministrar una
- 35 mayor cantidad de fármaco a niños y personas con piel sensible debido a la inclusión del esteroide prednicartrato en lugar de hidrocortisona.

- Las composiciones de la presente invención se pueden administrar diariamente en una única dosis o en múltiples dosis. En una realización preferida, las composiciones de la presente invención son administradas de una a tres veces al día. Es una estrategia preferida comenzar con una dosis baja dos veces al día y progresar lentamente hasta
- 40 dosis más altas si fuera necesario. La cantidad de ingredientes activos que se puede combinar con los materiales excipientes para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del paciente tratado, de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, y de la naturaleza de los ingredientes activos.

- No obstante, se entiende que un nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores bien conocidos en la técnica, entre ellos la actividad del compuesto específico empleado; la
- 45 edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno particular que se está tratando; y la forma de administración. Un experto ordinario en la técnica apreciará la variabilidad de tales factores y será capaz de establecer niveles específicos de dosis sin utilizar más que experimentación rutinaria.

- Las formulaciones farmacéuticas óptimas serán determinadas por un experto en la técnica dependiendo de
- 50 consideraciones tales como el fármaco o combinación de fármacos particular y la dosificación deseada. Véase, por ejemplo, "Remington Pharmaceutical Sciences", 18ª edición (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), páginas 1435-1712. Tales formulaciones pueden influir en el estado físico, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y tasa de aclaramiento *in vivo* de los agentes terapéuticos.

Ejemplos

- 55 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la materia objeto de la presente invención y no pretenden constituir limitaciones de la misma. Todos los pesos moleculares de polímeros son pesos moleculares promedio de medias. Todos los porcentajes se basan en el porcentaje en peso del sistema de suministro final o la formulación preparada a menos que se indique otra cosa, y todos los totales suman 100% en peso.

Ejemplo 1

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de una loción de la materia objeto de la presente invención:

		<u>% peso/peso</u>
5	Agua purificada	64,467
	Alcohol cetílico	0,590
	Alcohol estearílico (y) ceteareth-20	2,160
	Carbómero 940	0,600
	Estearato de glicerilo PEG-100 / estearato de glicerilo	1,4200
10	Hidróxido de sodio	2,000
	Lactato de miristilo	0,800
	Metilparabeno	0,050
	Palmitato de isopropilo	3,920
	Pirrolidonacarboxilato de sodio	5,200
15	Propilparabeno	0,150
	Parafina líquida ligera	9,520
	Ácido láctico	5,573
	Etanol anhidro	3,000
	Crospolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,300
20	Prednicarbato	<u>0,250</u>
		100,0%

Preparación de la composición:

- 25 1. Combínense los materiales alcohol cetílico, lactato de miristilo, parafina líquida ligera, palmitato de isopropilo, propilparabeno, alcohol estearílico (y) ceteareth-20, y estearato de glicerilo PEG-100/estearato de glicerilo, mézclese y caliéntese a $70^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ para formar una fase oleosa.
- 30 2. Caliéntese agua purificada a $70^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, añádase metilparabeno y mézclese hasta que quede transparente. Añádase carbómero 940 y crospolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30 y mézclese. Añádase pirrolidonacarboxilato de sodio y ácido láctico y mézclese para formar una fase acuosa. En un recipiente separado disuélvase hidróxido de sodio en agua y añádase a la fase acuosa.
3. Añádase la fase oleosa a la fase acuosa y mézclese, manteniendo la temperatura de $70^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ para formar una emulsión. Enfríese a 35°C mientras se mezcla. Solubilícese prednicarbato en etanol anhidro, añádase a la emulsión y mézclese.

Ejemplo 2

- 35 Un paciente padece dermatitis de contacto. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 3

Un paciente padece eczema. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

40 Ejemplo 4

Un paciente padece dermatitis atópica. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 5

- 45 Un paciente padece ictiosis. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 6

Un paciente padece psoriasis. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 7

- 5 Un paciente padece xerodermia. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 8

Un paciente padece dermatitis seborreica. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

- 10 Ejemplo 9

Un paciente padece dermatitis numular. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 10

- 15 Un paciente padece dermatitis por estasis. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 11

Un paciente padece liquen simple crónico. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 12

- 20 Un paciente padece dermatofitosis. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 13

Un paciente padece candidiasis. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

- 25 Ejemplo 14

Un paciente padece sarna. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 15

- 30 Un paciente padece pitiriasis rosada. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 16

Un paciente padece liquen plano. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 17

- 35 Un paciente padece pitiriasis roja pilosa. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 18

Un paciente padece penfigoide ampollar. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

- 40 Ejemplo 19

Un paciente padece miliaria. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 20

Un paciente padece eczema agudo. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 21

- 5 Un paciente padece eczema crónico. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 22

Un paciente padece lupus eritematoso. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

10

Ejemplo 23

Un paciente padece reacciones fotoalérgicas. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

Ejemplo 24

- 15 Un paciente padece prurito. Se administra por vía tópica al paciente una composición farmacéutica de la materia objeto de la presente invención. Cabría esperar que el paciente mejore su estado o se recupere.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adecuada para administración tópica que comprende:
de 1 a 10% en peso de ácido láctico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
de 0,1 a 1,0% en peso de prednicarbato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 5 y
de 1 a 8% en peso de pirrolidonacarboxilato de sodio;
- en donde el ácido láctico y el prednicarbato tienen una pureza de al menos 90% y una concentración de producto o productos de degradación inferior a 10% de la concentración inicial de dicho ácido láctico y prednicarbato, a lo largo de la vida útil de la composición; y
- 10 en donde la composición es una loción que es una emulsión que tiene una fase oleosa y una fase acuosa y dicha composición tiene un pH de 3,0 a 6,0.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende de 3 a 7% en peso de dicho ácido láctico, de 0,15 a 0,5% en peso de dicho prednicarbato y de 3 a 7% en peso de dicho pirrolidonacarboxilato de sodio.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en donde dicha composición tiene un pH de 4,0 a 5,0.
- 15 4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha fase oleosa comprende un material oleoso seleccionado de aceite mineral, vaselina, derivados del petróleo, ácidos grasos, derivados de ácido graso, alcoholes grasos, derivados de alcohol graso, parafinas y mezclas de los mismos.
5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha emulsión se forma utilizando un emulsionante seleccionado de ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, ésteres de ácido graso de sorbitán, estearato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, polietilenglicol, alcoholes grasos, polímeros de bloques poliméricos de óxido de etileno-óxido de propileno, derivados de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.
- 20 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en donde dicho emulsionante es una combinación de alcohol estearílico y polioxietilen(20)-cetoesteariléter, y estearato de glicerilo y polietilenglicol-100/estearato de glicerilo.
- 25 7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho ácido láctico y dicho pirrolidonacarboxilato de sodio están presentes en dicha fase acuosa.
8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho prednicarbato está dispersado en la emulsión.
- 30 9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha composición comprende de 50 a 98% en peso de agua.
10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición comprende además un excipiente adicional seleccionado de antioxidantes, quelatos, conservantes, emolientes, humectantes, alcoholes alquílicos líquidos, agentes espesantes, modificadores de pH, y mezclas de los mismos.
- 35 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en donde dicha composición comprende un modificador de pH.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en donde dicho modificador de pH es hidróxido de sodio.
- 40 13. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de una dermatosis que responde a esteroides en un mamífero mediante administración tópica.
14. La composición para uso según la reivindicación 13, en donde dicha dermatosis que responde a esteroides está seleccionada de dermatitis de contacto, eczema, dermatitis atópica, ictiosis, psoriasis, xerodermia, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis por estasis, liquen simple crónico, dermatofitosis, candidiasis, sarna, pitiriasis rosada, liquen plano, pitiriasis roja pilosa, penfigoide ampollar, miliaria, eczema agudo y crónico, lupus eritematoso, reacciones fotoalérgicas, prurito, y combinaciones de las mismas.
- 45