

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 506**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011 E 11726055 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2579852**

54 Título: **Una composición farmacéutica para aspersion que comprende un análogo de la vitamina D y un corticosteroide**

30 Prioridad:

11.06.2010 US 353893 P

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

20.02.2015

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**LIND, MARIANNE;
RASMUSSEN, GRITT;
SONNE, METTE RYDAHL;
HANSEN, JENS y
PETERSSON, KARSTEN**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 529 506 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

Una composición farmacéutica para aspersion que comprende un análogo de la vitamina D y un corticosteroide

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con una composición tópica en aerosol que comprende un derivado o análogo de vitamina D biológicamente activo y un corticosteroide, y su uso en el tratamiento de enfermedades y condiciones dérmicas.

Antecedentes de la invención

10 La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se manifiesta como placas en escamas, secas, eritematosas, resultantes de la hiperqueratosis. Las placas se encuentran con mayor frecuencia en los codos, rodillas y cuero cabelludo, aunque pueden aparecer lesiones más extensas en otras partes del cuerpo, notablemente en la región lumbosacra. El tratamiento más común de la psoriasis leve a moderada involucra la aplicación tópica de una composición que contiene un corticosteroide como el ingrediente activo. Aunque eficaz, la aplicación de corticosteroides tiene la desventaja de un número de efectos adversos, tales como atrofia de la piel, estrías, erupciones acneiformes, dermatitis perioral, crecimiento excesivo de bacterias y hongos en la piel, hipopigmentación de la piel pigmentada y rosácea.

15 Durante muchos años, sin embargo, un tratamiento no esteroideal ventajoso de la psoriasis ha consistido en el tratamiento tópico con el compuesto análogo de la vitamina D, calcipotriol, formulado en una composición de ungüento (comercializado como Daivonex® o ungüento Dovonex® de LEO Pharma) en la que el calcipotriol está presente en solución o una composición de crema (comercializado como Daivonex® o crema Dovonex® de LEO Pharma). El solvente en la composición de ungüento es propilen glicol que tiene la ventaja de potenciar la penetración del ingrediente activo en la piel, que lleva a una eficacia mejorada, pero que también se conoce que actúa como un irritante de la piel. Así, se ha informado de que la inclusión de propilen glicol en composiciones tópicas con frecuencia hace que los pacientes desarrollen dermatitis por contacto (un estudio informó un número de reacciones irritantes al propilen glicol del 12.5%, cf. M. Hannuksela et al., Contact Dermatitis 1, 1975, pp. 112-116), y el número de reacciones irritantes se incrementa cuando se utiliza el propilen glicol en altas concentraciones (tal como fue revisado por J. Catanzaro and J. Graham Smith, J. Am. Acad. Dermatol. 24, 1991, pp. 90-95). Debido a la mejora de la penetración de calcipotriol en la piel que resulta, *inter alia*, de la presencia de propilen glicol, se ha encontrado que el ungüento Daivonex® es más eficaz en el tratamiento de las lesiones psoriásicas que la crema Daivonex®, pero también ha causado irritación de la piel en una proporción significativa de pacientes con psoriasis.

30 Más recientemente, un producto de combinación para el tratamiento de la psoriasis ha sido comercializado por LEO Pharma con el nombre comercial ungüento Daivobet®. El producto comprende calcipotriol y dipropionato de betametasona como los ingredientes activos formulados en una composición de ungüento en el que el calcipotriol se disuelve en polioxipropilen-15-estearil éter y el dipropionato de betametasona está presente como una suspensión. Mientras que la eficacia de la combinación es significativamente superior a la de cualquier ingrediente activo por sí mismo, el ungüento puede ser percibido como engorroso para aplicar, ya que requiere el frotamiento prolongado en la piel del área afectada, y muchos pacientes, en particular aquellos con extensas lesiones psoriásicas estarían a favor de una mayor facilidad de aplicación, tal como se provee por una composición para aspersion. El ungüento Daivobet® no contiene ningún potenciador de la penetración, tales como propilen glicol, que se ha encontrado que es perjudicial para la estabilidad química de calcipotriol (cf. Ejemplo 2 de la WO 00/64450). Se considera deseable mejorar adicionalmente la eficacia biológica de la combinación de los dos ingredientes activos al proveer un vehículo de formulación desde el cual se mejora la penetración de los ingredientes activos en la piel en comparación con el producto comercial.

40 La WO 00/64450 divulga una composición farmacéutica que comprende un análogo de la vitamina D y un corticosteroide formulado en un solvente que contiene el vehículo en el que ambos ingredientes activos son químicamente estables. La realización preferida de la composición es un ungüento y no hay ninguna mención de proveer una composición para aspersion con propiedades mejoradas en comparación con un ungüento

45 La US 2005/0281749 divulga una composición para aspersion que comprende un corticosteroide y un derivado de la vitamina D solubilizados en una fase oleosa compuesta de uno o más aceites. El aceite puede ser seleccionado de un aceite vegetal, mineral, animal, sintético o de silicona. No hay ninguna sugerencia de que podría ser deseable proveer la oclusión y por consiguiente, no se propone añadir un excipiente semisólido y oclusivo a la composición. No hay indicación de si la composición exhibe propiedades mejoradas de penetración.

50 La US 2005/0281754 divulga una composición para aspersion que comprende un corticosteroide y un derivado de la vitamina D formulados en un vehículo que comprende una fase de alcohol y una fase de aceite. La fase de alcohol se compone de, por ejemplo, etanol, isopropanol o butanol. La fase de aceite puede estar compuesta de un aceite mineral,

vegetal o sintético. No hay sugerencia de incluir un excipiente semisólido y oclusivo para la composición, y no hay indicación de si la composición exhibe propiedades mejoradas de penetración.

5 La US 2005/0281755 divulga una composición espumante que comprende calcitriol y propionato de clobetasol como ingredientes activos, una fase hidrófoba tal como un aceite vegetal o mineral, un solvente para los ingredientes activos tales como propilen glicol, un surfactante tal como sacarosa o un éster de sorbitano, lauril sulfato de sodio o betaína, y un propelente seleccionado de propano, butano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano u octafluorociclobutano. Como se ha señalado aquí, el propilen glicol es un potenciador de la penetración, y no hay sugerencia de que se puede obtener una buena penetración de los ingredientes activos en la piel en la ausencia de un potenciador de la penetración.

10 La US 2006/0275218 divulga un vehículo farmacéutica espumable que comprende 50-98% de solvente polar, tal como un poliol o PEG, 0-40% de cosolvente polar, 0.2-5% de surfactante tal como polisorbato o POE alquil éter, 0.01-5% de polímero tal como un agente gelificante o polímero formador de película, y 3-25% de gas propelente licuado tal como propano o butano. No hay sugerencia de que se puede obtener una buena penetración de un ingrediente activo en la piel a partir de una composición de este tipo.

Resumen de la invención

15 Es un objeto de la invención proveer una composición para aspersión tópica que comprende un derivado o análogo de la vitamina D y un corticosteroide como los ingredientes activos, que tienen propiedades de penetración en la piel y de actividad biológica superiores a los del ungüento Daivobet® pero que contienen un solvente para los ingredientes activos que a diferencia del propilen glicol no es perjudicial para la estabilidad química de bien sea el derivado o análogo de la vitamina D o el corticosteroide.

20 La piel humana, en particular, la capa externa, el estrato córneo, provee una barrera efectiva contra la penetración de patógenos microbianos y productos químicos tóxicos. Si bien esta propiedad de la piel es generalmente beneficiosa, complica la administración dérmica de los productos farmacéuticos en que una gran cantidad, si no la mayoría, del ingrediente activo aplicado sobre la piel de un paciente que sufre de una enfermedad dérmica no puede penetrar en las capas viables de la piel donde ejerce su actividad. Para asegurar una penetración adecuada del ingrediente activo a la dermis y la epidermis, generalmente se prefiere incluir el ingrediente activo en un estado disuelto, típicamente en la presencia de un solvente en forma de un alcohol, por ejemplo, etanol, o diol, por ejemplo, propilen glicol. El propilen glicol es un potenciador bien conocido de la penetración, esto es, una sustancia que es capaz de penetrar el estrato córneo y "arrastra" componentes de bajo peso molecular tales como componentes terapéuticamente activos en el vehículo en la epidermis. El propilen glicol puede en sí mismo dar lugar a la irritación significativa de la piel, y también es capaz de "arrastrar" componentes de bajo peso molecular y potencialmente irritantes del vehículo en la epidermis, lo que lleva a un efecto irritante general de los vehículos convencionales incluyendo el propilen glicol. Por esta razón, la presencia de propilen glicol como un solvente en composiciones destinadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel puede exacerbar la respuesta inflamatoria.

35 Otro objeto de la invención es proveer una composición con una penetración mejorada y actividad biológica de los ingredientes activos en comparación con ungüento de Daivobet® en la ausencia de potenciadores convencionales de la penetración, tales como propilen glicol que son perjudiciales para la estabilidad de los compuestos de vitamina D como calcipotriol.

40 Un objeto adicional de la invención es proveer una composición en la que tanto el derivado de la vitamina D o análogo y el corticosteroide que no serán degradados significativamente. Es bien conocido, por ejemplo, a partir de la WO 00/64450 que los compuestos de vitamina D son inestables químicamente en ambientes ácidos o en la presencia de componentes o impurezas que reaccionan con ácidos en el vehículo de formulación. Igualmente, es bien sabido que los corticosteroides son inestables químicamente en ambientes alcalinos o en la presencia de componentes o impurezas que reaccionan con alcalinos en el vehículo de formulación. En una composición que comprende ambos ingredientes, el problema de la inestabilidad química no puede ser resuelto fácilmente mediante la adición de un agente neutralizante ácido o alcalino, respectivamente. Por el contrario, se debe tener cuidado en la selección de excipientes para inclusión en la composición de tal forma que no se incluyen componentes que son perjudiciales para la estabilidad química de cualquier de ingrediente activo.

50 A diferencia de las composiciones para aspersión divulgadas en las referencias citadas anteriormente, es un objeto de la invención proveer una composición para aspersión que contenga cantidades significativas de un excipiente portador oclusivo y semisólido en tanto las formulaciones para aspersión oleosas conocidas son probablemente más propensas a propagarse a áreas no afectadas en la aplicación, mientras que el componente semisólido hace la presente composición menos "licuada" de tal forma que los ingredientes activos son aplicados preferencialmente en áreas afectadas de la piel.

Así, en un aspecto, la invención se relaciona con una composición tópica asperjable, de almacenamiento estable, sustancialmente anhidra que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado o análogo de la vitamina D y una cantidad terapéuticamente efectiva de un corticosteroide, el derivado o análogo de la vitamina D y el corticosteroide son disueltos en un propelente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de dimetil éter, dietil éter y metiletil éter o una mezcla propelente que comprende un primer propelente seleccionado del grupo que consiste de dimetil éter, dietil éter y metiletil éter y un segundo propelente seleccionado del grupo que consiste de C₃₋₅ alcanos, hidrofluoroalcanos, hidrocloalcanos, fluoroalcanos y clorofluoroalcanos; la composición comprende además un vehículo lipídico farmacéuticamente aceptable solubilizado o suspendido en dicho propelente o mezcla propelente, comprendiendo el vehículo lipídico uno o más lípidos los cuales en la aplicación sobre la piel y la evaporación del propelente forman una capa semisólida y oclusiva en el sitio de aplicación.

Se encontró sorprendentemente que la composición de la invención facilita una penetración mejorada de los ingredientes activos en comparación con el ungüento comercial Daivobet® incluso en la ausencia de un potenciador convencional de la penetración. Actualmente se cree que la penetración mejorada puede ser el resultado de la formación de una solución sobresaturada de los ingredientes activos en la piel después de la aplicación y la evaporación del propelente o de la mezcla propelente (cf. Reid et al., Pharm. Res. 25(11), 2008, pp. 2573-2580). Se cree además que los propelentes mismos pueden actuar como potenciadores de la penetración guiando los ingredientes activos en la piel. Finalmente, la formación de una capa semisólida y oclusiva en el sitio de aplicación puede contribuir a la penetración de los ingredientes activos.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición como se divulga aquí para uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones dermatológicas.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden ser dispensadas desde contenedores de aerosol, típicamente del tipo que comprende un cuerpo del contenedor y ensamblaje de válvula. El cuerpo del contenedor puede comprender, por ejemplo, un cuerpo de metal, preferiblemente forrado con un material de recubrimiento químicamente inerte para evitar la degradación de la composición debido a la interacción entre el cuerpo y la composición.

El ensamblaje de válvula puede comprender una copa de la válvula, a veces denominada copa de montaje, un cuerpo de válvula o alojamiento provisto con un vástago de válvula, un resorte, un tubo de inmersión y un accionador. Una empaquetadura interior sella típicamente un agujero en el vástago de la válvula, pero cuando se opera el accionador el vástago de la válvula se desplaza de manera que el agujero queda descubierto. Una vez expuesto, la presión ejercida por el propelente en el cuerpo del contenedor obliga a la composición a fluir a través del agujero en el tubo de inmersión y el vástago de válvula y hacia afuera a través del accionador. Como se comprenderá, cuando el accionador se libera el resorte de la válvula devuelve el vástago de la válvula a la posición donde el agujero se sella de nuevo.

El vástago de la válvula y el accionador contienen cada uno, uno o más agujeros (orificios) y canales, de los cuales el número, tamaño y forma se determinan en conjunción con las propiedades físicas de la formulación de la composición particular para controlar tanto la rata de flujo a través de la válvula y las características de la aspersión que emerge del accionador.

El patrón de aspersión y la rata de flujo pueden ser controlados por medio de un inserto separado ajustado en el orificio de salida del accionador y que provee el orificio terminal para el ensamblaje del accionador. El canal a través del inserto que conduce a la salida, típicamente incluye una porción más estrecha en diámetro que el canal en el cuerpo del accionador de tal manera que el fluido que emerge del canal del accionador hacia dentro del canal del inserto es forzado a rotar formando remolino y romperse en gotitas. El inserto puede ser perfilado, por ejemplo, puede ser escalonado, de tal manera que la composición es forzada hacia delante y fuera del orificio terminal en un movimiento hacia adelante, en lugar del/antes que el movimiento rotacional más habitual. Esto da como resultado un patrón de aspersión homogéneo o sólido y por lo tanto permite a un usuario enfocar mejor la composición en el área de la piel que está siendo tratada.

Puesto que de acuerdo con la invención, no es deseable la inhalación de la composición, se prefiere que se seleccionen las dimensiones de los canales del fluido, orificios, insertos, etc., para evitar la producción de una niebla fina en la expulsión.

El ensamblaje de válvula puede comprender una válvula de medición para permitir solamente una cantidad medida de la composición a dispensar con cada accionamiento del accionador.

Para el almacenamiento, la seguridad y/o por razones de higiene, el accionador puede estar provisto de una capucha o sobretapa, separada o integrada al mismo. El capuchón puede ser movable desde una primera posición en la que está encerrado el orificio terminal a una segunda posición en la que está expuesto el orificio; en la segunda posición, la cubierta también puede funcionar como una boquilla de dirección para limitar la zona de aspersión. El accionador mismo puede comprender un simple accionador de botón, o puede comprender, por ejemplo, una tapa de aleta o cierre por torsión. En otra disposición, una sobretapa que tiene un accionador digital integral puede ser asegurada al contenedor y cubre un botón

accionador subyacente. La parte inferior de la sobretapa puede incluir, por ejemplo, una pluralidad de salientes para poner en contacto el botón del accionador durante el movimiento debido a la presión de los dedos del operador y provocando que la válvula se abra. Alternativamente, o además de ello, el accionador puede ser movable entre una primera posición en la que se impide que la válvula sea intencional o accidentalmente operada y una segunda posición operativa. Por ejemplo, parte del ensamblaje de la válvula puede ser rotatorio alrededor del vástago de la válvula de tal manera que en una posición de giro el accionador es operable para dispensar el producto mientras que en otra posición de giro el actuador se alinea con las salientes o topes sobre el contenedor para prevenir el accionamiento. Tal mecanismo de "girar y asperjar" puede incluir indicaciones táctiles o audibles de las posiciones abierta y cerrada.

Es deseable la inclusión de una lengüeta de evidencia de manipulación, la cual se tiene que romper antes del primer uso del contenedor de aerosol.

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1a y 1b son gráficos que muestran la solubilidad de calcipotriol en 100% de dimetil éter (DME) y en relaciones diferentes de DME y butano en la fase continua (Figura 1a) y en la mezcla de las fases continuas y dispersas (Figura 1b).

Las Figuras 2a y 2b son gráficos que muestran la solubilidad del dipropionato de betametasona (BDP) en el 100% de DME y en relaciones diferentes de DME y butano en la fase continua (Figura 2a) y en la mezcla de las fases continua y dispersa (Figura 2b).

La Figura 3 es un gráfico que muestra la penetración de calcipotriol (MC 903) en la piel viable desde la Composición E de acuerdo con la invención a 2, 6 y 21 horas después de la aplicación en comparación con la penetración de calcipotriol desde el ungüento Daivobet® aplicado de manera similar.

La Figura 4 es un gráfico que muestra la penetración de BDP en la piel viable desde la Composición E de acuerdo con la invención a 2, 6 y 21 horas después de la aplicación en comparación con la penetración de BDP desde el ungüento Daivobet® aplicado de manera similar.

La Figura 5 es una representación esquemática de la activación del gen que codifica catelicidina por la vitamina D₃ en queratinocitos humanos. El mecanismo de activación del gen de la catelicidina se utiliza en un ensayo biológico utilizando epidermis humana reconstruida (queratinocitos humanos cultivados a fin de formar las capas epidérmicas característica de la piel humana) sobre la que se aplican las composiciones que contienen calcipotriol de la invención para activar la catelicidina como se describe en detalle en el Ejemplo 5 a continuación.

La figura 6a muestra una sección transversal de un contenedor destinado para una composición presurizada para aspersión de la invención, que comprende un cuerpo del contenedor (1) sobre el que se ajusta un ensamblaje de la válvula que comprende una copa de la válvula (3), un cuerpo de la válvula (5), un accionador (4) y un tubo de inmersión (2). Como se muestra en esta realización, la presente composición puede ser un sistema de dos fases que comprende una fase de composición (6) y una fase de vapor (8).

La figura 6b muestra una sección transversal de un contenedor destinado para una composición presurizada para aspersión de la invención, que comprende un cuerpo del contenedor (1) sobre el que se ajusta un ensamblaje de la válvula que comprende una copa de válvula (3), un cuerpo de la válvula (5), un accionador (4) y un tubo de inmersión (2). Como se muestra en esta realización, la presente composición puede ser un sistema de tres fases que comprende una fase de vehículo (6), una fase de propelente (7) y una fase de vapor (8).

La figura 7 muestra una sección transversal de un ensamblaje de válvula para ser montado en el cuerpo de un cuerpo del contenedor (1), que comprende una copa de la válvula (3) provista con sellado (31) entre el cuerpo del contenedor (1) y la copa de la válvula (3) y una empaquetadura (32), un cuerpo de la válvula (5) provista de un vástago de válvula (51) y un resorte (53) conectado a un accionador (4) provisto con un inserto (44) con un orificio terminal (41) a través del cual la composición presente en el cuerpo del contenedor (1) es expulsado cuando el accionador (4) pulsado. El vástago de la válvula (51) contiene una abertura (52) a través de la cual la composición presente en el cuerpo del contenedor (1) puede fluir cuando el accionador es pulsado. El cuerpo de válvula está provisto además con un apéndice (55) al que está conectado el tubo de inmersión (2). El apéndice (55) está provisto de una abertura (54) que permite que la composición fluya desde el tubo de inmersión (2).

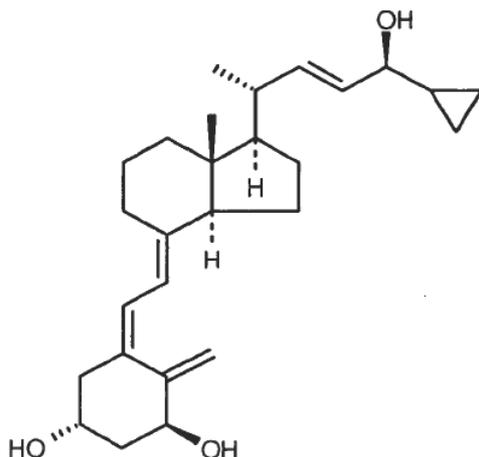
Divulgación detallada de la invención

Definiciones

El término "derivado de la vitamina D" pretende indicar un metabolito biológicamente activo de la vitamina D3, tales como calcitriol, o un precursor a tal metabolito, tal como alfacalcidol.

5 El término "análogo de la vitamina D" pretende indicar un compuesto sintético que comprende un andamio de vitamina D con modificaciones de cadena lateral y/o modificaciones del andamio mismo. El análogo exhibe una actividad biológica en el receptor de la vitamina D comparable a la de los compuestos de vitamina D de origen natural.

El "Calcipotriol" es un análogo de la vitamina D de la fórmula



Se ha encontrado que el calcipotriol existe en dos formas cristalinas, un anhidrato y un monohidrato. El monohidrato de calcipotriol y su preparación se divulgan en el documento WO 94/15912.

10 El término "estabilidad en almacenamiento" o "estable en almacenamiento" pretende significar que la composición exhibe características de estabilidad químicas y físicas que permiten el almacenamiento de la composición durante un período suficiente de tiempo en refrigeración o, preferiblemente, a temperatura ambiente para hacer la composición comercialmente viable, tal como al menos 12 meses, en particular al menos 18 meses, y preferiblemente al menos 2 años.

15 El término "estabilidad química" o "estable químicamente" pretende significar que no más del 10%, preferiblemente no más de 6%, de los ingredientes activos se degrada durante la vida útil del producto, típicamente de 2 años, a temperatura ambiente. Una aproximación de estabilidad química a temperatura ambiente se obtiene sometiendo la composición a los estudios de estabilidad acelerada a 40 °C, donde la composición es colocada en un armario de calentamiento a 40 °C y se toman muestras a los 1, 2 y 3 meses y se prueban para la presencia de productos de degradación mediante HPLC. Si menos de aproximadamente 10% de la sustancia se ha degradado después de 3 meses a 40 °C, esto se toma usualmente para corresponder con una vida útil de 2 años a temperatura ambiente. Cuando el ingrediente activo incluido en la composición es calcipotriol, la "estabilidad química" indica usualmente que el calcipotriol no se degrada significativamente con el tiempo a 24-epi calcipotriol u otros productos de degradación de calcipotriol en el producto farmacéutico terminado.

El término "estabilidad física" o "estable físicamente" pretende significar que los ingredientes activos no se precipitan de las fases del propolente o vehículo durante la vida útil de la composición.

25 El término "sustancialmente anhidro" pretende significar que el contenido de agua libre en la composición del ungüento no excede de aproximadamente 2% en peso, preferiblemente no de aproximadamente 1% en peso, de la composición.

El término "triglicéridos de cadena media" se utiliza para indicar ésteres de triglicéridos de ácidos grasos con una longitud de cadena de 6-12 átomos de carbono. Un ejemplo actualmente preferido de tales triglicéridos de cadena media es una mezcla de triglicéridos caprílico (C₈) y (C₁₀) y cáprico, por ejemplo, disponible con el nombre comercial Miglyol 812.

30 El término "capacidad de solubilización" pretende indicar la capacidad de un solvente o mezcla de solventes para disolver una sustancia dada, expresada como la cantidad requerida para efectuar la disolución completa de la sustancia.

El término "semisólido" se utiliza para denotar una composición o excipiente que muestra un comportamiento viscoelástico y es no Newtoniano en carácter, esto es, no fluye a baja tensión de desgarre, pero exhibe comportamiento de flujo plástico,

pseudoplástico o tixotrópico a altas ratas de desgarre a temperatura ambiente. Ejemplos típicos de composiciones semisólidas son ungüentos y cremas.

5 El término "oclusivo" pretende indicar la provisión de una capa de lípido sobre la superficie de la piel que forma una barrera de hidratación suficiente para dar como resultado en la reducción de la pérdida de agua transepidérmica, lo que da como resultado la hidratación de la piel.

El término "penetración en la piel" pretende significar la difusión del ingrediente activo en las diferentes capas de la piel, esto es, el estrato córneo, la epidermis y la dermis.

10 El término "permeación de la piel" pretende significar el flujo del ingrediente activo a través de la piel en la circulación sistémica o, en el caso de los estudios *in vitro* tales como los reportados en el Ejemplo 4 a continuación, el receptor fluido del aparato de célula de Franz utilizado en el experimento.

El término "actividad biológica" pretende significar la actividad de un derivado o análogo de la vitamina D cuando se aplica a la piel en una composición de la invención. La actividad biológica de las composiciones se determina en un ensayo *in vitro* midiendo la activación de un gen objetivo que codifica la catelicidina en un modelo de epidermis humana reconstruida involucrando queratinocitos humanos cultivados, como se describe en detalle en el Ejemplo 5 a continuación

15 Realizaciones de la invención

El derivado o análogo de la vitamina D incluido en la presente composición puede ser seleccionado de calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol y alfalcaldol. Un análogo preferido de la vitamina D que ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la psoriasis es el calcipotriol. Antes de la disolución en la mezcla de solventes, el calcipotriol puede estar en la forma de anhídrido o monohidrato, preferiblemente monohidrato.

20 El corticosteroide incluido en la presente composición se puede seleccionar del grupo que consiste de amcinonida, betametasona, budesonida, clobetasol, clobetasona, cortisona, desonida, desoxicortisona, desoximetasona, dexametasona, diflucortolon, diflorasona, flucortisone, flumetasona, flunisolida, fluocinonida, fluocinolona, fluorometolona, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisona, prednisolona y triamcinolona o un éster o acetona farmacéuticamente aceptable de los mismos. El corticosteroide puede ser seleccionado preferiblemente de betametasona, budesonida, clobetasol, clobetasona, desoximetasona, diflucortolona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, mometasona y triamcinolona o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. El éster de corticosteroides puede ser por ejemplo acetato de betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, acetato de dexametasona, pivalato de flumetasona, propionato de fluticasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona o furoato de mometasona. La acetona se puede seleccionar de acetona de fluocinolona o acetona de triamcinolona.

25

30

La composición de acuerdo con la invención puede comprender además un cosolvente oleoso no evaporable seleccionado de al menos una de las siguientes clases de solventes

(a) un compuesto de fórmula general I

35 $H(OCH_2C(CH_3)H)_xOR^1$

en donde R^1 es C_{1-20} alquilo de cadena recta o ramificada, y x es un entero de 2-60;

(b) un éster de isopropilo de un ácido C_{10-18} alcanoico o alquenoico de cadena recta o ramificada;

(c) un diéster de propilen glicol de un ácido C_{8-14} alcanoico o alquenoico;

(d) un C_{8-24} alcanol o alquenol recto o ramificado;

40 (e) aceites vegetales altamente purificados tales como triglicéridos de cadena media o triglicéridos de cadena larga; y

(f) N-alquilpirrolidona o N-alquilpiperidona.

45 El cosolvente oleoso puede servir para mantener la capacidad de solubilización de la composición en la evaporación del propelente o la mezcla propelente de tal forma que los ingredientes activos no se cristalizan rápidamente en la piel en la evaporación del propelente, pero están presentes en la piel como una solución saturada a partir de la que pueden penetrar en la piel (cf. Reid et al, Pharm. Res. 25 (11), 2008, pp. 2573-2580).

En una realización, el cosolvente oleoso incluido en la presente composición puede ser un compuesto de fórmula general I tal como polioxipropilen-15-estearil éter, polioisopropilen-11-estearil éter, polioxipropilen-14-butil éter, polioxipropilen-10-cetil éter o polioxipropilen-3-miristil éter.

5 En otra realización, el cosolvente oleoso puede ser un isopropil éster de un ácido C₁₀₋₁₈ alcanoico o alquenoico de cadena recta o ramificada tal como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, linoleato o monooleato de isopropilo.

En una realización adicional, el cosolvente oleoso puede ser un diéster de propilen glicol de un ácido C₈₋₁₄ alcanoico tal como dipelargonato de propilen glicol.

10 En una realización todavía adicional, el cosolvente oleoso puede ser un C₈₋₂₄ alcanol recto, tal como caprilo, laurilo, cetilo, estearilo, oleilo, linoleilo o alcohol de miristilo, o un C₈₋₂₄ alcanol ramificado, preferiblemente C₁₈₋₂₄ alcanol, tal como 2-octildodecanol.

En una realización todavía adicional, el cosolvente oleoso es N-alquilpirrolidona tal como N-metilpirrolidona.

15 En la investigación que conduce a la presente invención, se encontró sorprendentemente que el uso de un C₃₋₅ alcano puro tal como butano como propelente no condujo a la disolución suficiente de los ingredientes activos de tal manera que el análogo de la vitamina D se precipitó fuera de la solución con el tiempo y se observó el crecimiento de cristales del corticosteroide, esto es, la composición no era físicamente estable durante la vida útil de la composición. Se encontró sorprendentemente que este problema no se produjo cuando se usó dimetil éter como propelente en su propio o incluso cuando una proporción de dimetil éter se agregó al C₃₋₅ alcano para formar una mezcla propelente. Así, en una realización actualmente preferida la presente composición comprende dimetil éter como el único propelente o como el primer propelente de la mezcla propelente.

20

En la presente composición, el segundo propelente de la mezcla propelente es favorablemente un C₃₋₅ alcano, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de n-propano, isopropano, n-butano o isobutano. Un C₃₋₅ alcano particularmente favorecido es n-butano y/o isobutano.

25 En la mezcla propelente, la relación de n-butano y/o isobutano al dimetil éter puede estar favorablemente en el rango de 6:1-0: 1 v/v, tal como 5:1-1:2, 4:1-1:1, 4:2-1:1, 4:2-4:3 o 4:3-1:1.

En una realización particular, la composición comprende

(a) aproximadamente 0.00001-0.05% p/p del derivado o análogo de la vitamina D,

(b) aproximadamente 0.0005-1% p/p del corticosteroide,

(c) aproximadamente 5-55% p/p del vehículo lipídico, y

30 (d) aproximadamente 45-95% p/p del propelente o la mezcla del propelente.

Más específicamente, la presente composición puede comprender aproximadamente de 10-50% p/p, aproximadamente de 15-45% p/p, o aproximadamente de 20-40% p/p del vehículo lipídico.

Más específicamente, la presente composición puede comprender aproximadamente de 50-90% p/p o aproximadamente de 55-70% p/p del propelente o la mezcla del propelente.

35 En una realización específica, la presente composición puede comprender además aproximadamente de 0.1-10% p/p del solvente oleoso tal como se definió anteriormente, tal como aproximadamente de 0.5-3% p/p, aproximadamente 1-2.5% p/p o aproximadamente 1.5 2% p/p del solvente oleoso.

40 El vehículo lipídico puede ser un hidrocarburo o mezcla de hidrocarburos con longitudes de cadena que varían de C₅ a C₆₀. Un vehículo de ungüento frecuentemente usado es el petrolato o parafina blanda blanca, que se compone de hidrocarburos de diferentes longitudes de cadena alcanzando un máximo de aproximadamente C₄₀₋₄₄, o una mezcla de petrolato y parafina líquida (que consiste de hidrocarburos de diferentes longitudes de cadena alcanzando un máximo de C₂₈₋₄₀). Mientras que la parafina blanda blanca provee la oclusión de la superficie de la piel tratada, reduciendo la pérdida transdérmica de agua y potenciando el efecto terapéutico del ingrediente activo en la composición, tiende a tener una sensación grasienta o pegajosa que persiste durante bastante tiempo después de la aplicación. Por lo tanto, puede ser preferible emplear parafinas que consistan de hidrocarburos de cadena algo más bajas, tales como parafinas que consisten en hidrocarburos con longitudes de cadena alcanzando un máximo de C₁₄₋₁₆, C₁₈₋₂₂, C₂₀₋₂₂, C₂₀₋₂₆ o mezclas de los mismos. Se ha encontrado

45

que tales parafinas son más aceptables cosméticamente en que son menos grasientas o pegajosas en la aplicación. Por lo tanto, se espera que la inclusión de tales parafinas en la presente composición resulte en un mejor cumplimiento del paciente. Parafinas adecuadas de este tipo, denominadas vaselina de petrolato, son fabricadas por Sonneborn y comercializadas bajo el nombre comercial Sonnecone, por ejemplo Sonnecone CM, Sonnecone DM1, Sonnecone DM2 y Sonnecone HV. Estas parafinas son divulgadas y caracterizadas adicionalmente en la WO 2008/141078 que se incorpora aquí como referencia. Además de sus propiedades cosméticas favorables, sorprendentemente se ha encontrado que las composiciones que contienen estas parafinas como vehículos son más tolerables que las composiciones que contienen parafinas convencionales. (La composición de hidrocarburo de las parafinas se ha determinado por cromatografía de gases). El vehículo lipídico puede ser también una isoparafina tal como isohexadecano.

10 La presente composición puede incluir adecuadamente un ingrediente que incrementa la viscosidad lipofílica capaz de impartir al vehículo lipídico la propiedad de formar una capa semisólida y oclusiva sobre la piel después de la aplicación y la evaporación del propelente. El ingrediente que incrementa la viscosidad lipofílica puede ser una cera adecuadamente tal como una cera mineral compuesta de una mezcla de hidrocarburos de alto peso molecular, por ejemplo, C₃₅₋₇₀ alcanos saturados, tales como cera microcristalina. Alternativamente, la cera puede ser una cera vegetal o animal, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos C₁₄₋₃₂ y alcoholes grasos C₁₄₋₃₂, tales como cera de abejas, cera de silicona o aceite de castor hidrogenado, o mezclas de los mismos. La cantidad del ingrediente que incrementa la viscosidad puede estar típicamente en el rango de aproximadamente 0.01-5% en peso de la composición. Cuando el ingrediente que incrementa la viscosidad es aceite de castor hidrogenado, típicamente está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0.05-1% en peso, por ejemplo, aproximadamente de 0.1-0.5% en peso, de la composición.

20 La composición puede comprender, adicionalmente, un emoliente que puede actuar para ablandar la epidermis engrosada de las placas psoriáticas. Un emoliente adecuado para su inclusión en la presente composición puede ser un aceite de silicona volátil como, ya que se ha encontrado que la presencia de silicona ayudar a la penetración de calcipotriol en la piel. También se han encontrado composiciones que incluyen un aceite de silicona para dar como resultado menos irritación de la piel. Aceites de silicona adecuados para inclusión en la presente composición se pueden seleccionar de ciclometicona y dimeticona. La cantidad de aceite de silicona incluido en la presente composición está típicamente en el rango de 0.3-3% p/p, tal como aproximadamente 0.5-1.5% p/p.

30 La presente composición también puede comprender otros componentes comúnmente usados en formulaciones dérmicas, por ejemplo, antioxidantes (por ejemplo alfa-tocoferol), conservantes, pigmentos, agentes calmantes de la piel, agentes de curación de la piel y agentes acondicionadores de la piel tales como urea, glicerol, alantoína o bisabolol, cf. *CTFA Cosmetic Ingredients Handbook*, 2nd Ed., 1992. En una realización favorecida, la composición puede comprender un agente anti-irritante tal como mentol, eucaliptol o nicotinamida. Un agente anti-irritante actualmente preferido es el mentol, ya que también se ha encontrado para incrementar la penetración de calcipotriol en la piel, cf. Figura 1. El mentol puede ser incluido en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.001-1% p/p, en particular aproximadamente desde 0.002 hasta 0.003% p/p, de la composición.

35 La composición de la invención puede ser utilizada en el tratamiento de la psoriasis, sebopsoriasis, pustulosis palmoplantar, dermatitis, ictiosis, rosácea y acné y enfermedades relacionadas de la piel administrando de forma tópica una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento. Dicho método comprende preferiblemente la administración tópica una vez o dos veces al día de una dosificación terapéuticamente suficiente de dicha composición. Para tal fin, la composición de acuerdo con la invención contiene preferiblemente aproximadamente 0.001-0.5 mg/g, preferiblemente aproximadamente 0.002-0.25 mg/g, en particular, 0.005-0.05 mg/g, del derivado o análogo de la vitamina D. Se prevé que la presente composición se puede usar ventajosamente para el tratamiento de mantenimiento de estas enfermedades dérmicas, esto es, la continuación del tratamiento después de la desaparición de los síntomas visibles de la enfermedad con el fin de retrasar la recurrencia de los síntomas.

45 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un contenedor presurizado adaptado para dispensar una composición tópica en un área de la piel afectada, el contenedor comprende una composición de acuerdo con la invención y un ensamblaje de válvula y accionador para liberar la composición en la forma de una aspersion.

Como se muestra en las Figura 6a y 6b, un ejemplo de un contenedor adecuado para un producto presurizado pueden estar compuesto de un cuerpo del contenedor (1) en el que la presente composición se almacena, un tubo de inmersión (2), y un ensamblaje de válvula que comprende una copa de la válvula (3), un cuerpo de válvula (5) y un accionador (4).

50 Típicamente, el cuerpo del contenedor (1) puede ser construido a partir de materiales tales como metal, vidrio, cerámica, poliéster, tereftalato de polietileno (PET) u otro polímero, o similares. Los contenedores de vidrio pueden estar provistos de un revestimiento de seguridad de, por ejemplo, polipropileno para contener fragmentos de vidrio que se pueden formar en el impacto con una superficie dura. Los cuerpos de contenedores de metal se prefieren actualmente, en tanto están en mejores condiciones de soportar el impacto y son susceptibles de revestimiento de la superficie. Los cuerpos de los

contenedores de acero inoxidable, hojalata y aluminio (esto es, de aluminio o aleación de aluminio, incluyendo el aluminio anodizado) son materiales especialmente adecuados para este propósito, siendo preferidos actualmente de aluminio, ya que es ligero y no se rompe con facilidad.

5 Los contenedores de metal son típicamente forrados o recubiertos con un material inerte para proteger la composición de reacciones con el metal, de este modo evitando o eliminando sustancialmente cualquier degradación de los ingredientes activos u otros componentes de la composición.

Los materiales inertes incluyen cualquier polímero adecuado, laca, resina u otro tratamiento de revestimiento que crea una barrera entre el contenedor y la composición para prevenir cualquier interacción química entre la composición y el contenedor. Preferiblemente, el material inerte es un revestimiento no metálico.

10 Recubrimientos conocidos para contenedores de metal incluyen resinas acrílicas, fenólicas, de poliéster, epoxi y de vinilo. Sin embargo, una composición que contiene un derivado o análogo de la vitamina D, es probable que se degrade químicamente en condiciones ácidas o en la presencia de compuestos de reacción ácida. Por otra parte, los corticosteroides son conocidos por degradarse químicamente en condiciones alcalinas o en la presencia de compuestos de reacción alcalina. De acuerdo con lo anterior, el revestimiento del contenedor para uso con una composición de la presente invención debe seleccionarse preferiblemente de tal manera que no presente reactividad ácida o alcalina en sí mismo, y las impurezas que reaccionan ácidas o alcalinas sean lixiviadas del mismo en presencia de la composición.

15 En la investigación que conduce a la presente invención, se encontró, por ejemplo, que una laca interior de resina de epoxifenol particular era incompatible con uno de los ingredientes activos, causando la degradación química inaceptable de calcipotriol. Tal degradación puede ser posiblemente debida a la presencia en la laca de colofonia que incluye un grupo ácido. Por otro lado, la estabilidad química de calcipotriol fue satisfactoria cuando se utilizó una resina de poliimida-poliámida como el revestimiento interior.

20 Además de recubrimientos de poliimida-poliámida, otros materiales adecuados para forrar el interior de los contenedores de metal incluyen poliámidas, poliimidas, polipropileno, polietileno, fluoropolímeros, incluyendo copolímero de perfluoroetilpropileno (FEP), goma fluorada (FPM), goma de monómero de etileno-propileno dieno (EPDM), politetrafluoroetileno (PTFE), copolímero de etileno tetrafluoroetileno (EFTE), perfluoroalcoxilcanos, perfluoroalcoxilquilenos, o mezclas de fluoropolímeros con polímeros no fluorocarbonados. Los fluoropolímeros pueden ser, por ejemplo, usados en combinación con resinas de poliimida-poliámida.

25 El material de recubrimiento del contenedor se puede aplicar como una capa individual, o en múltiples capas, por ejemplo permitiendo que cada capa se cure antes de la aplicación de una capa adicional. Así como con la protección de la composición desde el contenedor de metal, la aplicación de más de un recubrimiento también puede ayudar a prevenir la adhesión de los ingredientes activos en las paredes del contenedor.

30 Por las mismas razones, los componentes de la válvula del contenedor que se ponen en contacto con la composición, también se hacen preferiblemente de, o recubiertos con, materiales que no causan degradación de la composición. Por ejemplo, los componentes de la válvula de metal, como la copa de la válvula puede ser recubierta con plata anodizada, epoximelamina o polipropileno.

35 Así como con la inhibición de la fuga del contenedor, especialmente la fuga del propelente, los materiales utilizados para empaquetaduras o sellos dentro del contenedor también deberían preferiblemente ser químicamente inertes. Por ejemplo, el cuerpo del contenedor y la copa de la válvula se pueden pinzar entre sí utilizando una empaquetadura intermedia, la cual al menos en parte está expuesta al contacto con la composición, por lo que si la empaquetadura no está hecha de material inerte, con el tiempo puede dar como resultado la degradación de la composición.

40 Pruebas extensas de los materiales utilizados para las empaquetaduras en las válvulas de los contenedores de aerosol convencional ha establecido que los materiales poliméricos preparados por vulcanización usando aceleradores que contienen azufre (por ejemplo tiazoles) no son adecuados como materiales de empaquetaduras para contenedores destinados a incluir la presente composición, probablemente debido a la reactividad de residuos o impurezas que contienen azufre con uno o ambos de los ingredientes activos que resultan en la degradación química.

45 Del mismo modo, los materiales de las empaquetaduras permeables a los propelentes incluidos en la presente composición no son adecuados como materiales de empaquetaduras para el presente propósito.

50 Los materiales adecuados de las empaquetaduras o sellos para uso con composiciones de acuerdo con la invención incluyen fluoroelastómeros (por ejemplo Viton V 600), copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP), goma fluorada (FPM, por ejemplo VI500) o goma de etileno-propileno dieno monómero (EPDM).

Se ha encontrado que materiales adecuados para el tubo de inmersión son, por ejemplo, polietileno y polipropileno. Se ha encontrado que materiales adecuados para el vástago de la válvula son, por ejemplo, poliamida y acetal (POM).

5 En la realización mostrada en la Figura 6b, la composición comprende una fase de vehículo (6), una fase de propelente (7) y una fase de vapor (8). En esta realización, el contenedor de aspersión debe agitarse exhaustivamente antes de usar de tal manera que la fase de vehículo (6) será suspendido de forma homogénea en la fase propelente (7).

10 Como se muestra en la Figura 7, el ensamblaje de la válvula puede estar compuesto de una copa de válvula (3), que típicamente está hecho de metal tal como aluminio, que se adjunta al cuerpo del recipiente (1) mediante pinzado, un cuerpo de válvula (5) que contiene un vástago de válvula (51) y un resorte (53) conectado al accionador (4), que es pulsado para la activación de expulsar a la composición desde el contenedor. El vástago de la válvula (51) contiene al menos una abertura (52) con un diámetro de 0.05-1 mm a través del cual la composición presente en el contenedor puede fluir cuando el accionador (4) es pulsado. La abertura del vástago de la válvula (52) puede estar provista preferiblemente con una bola que permite que el recipiente sea utilizado en diferentes posiciones como por ejemplo de arriba hacia abajo o de lado.

15 El accionador (4) está provisto de un inserto (44) que tiene un orificio terminal (41) con un diámetro de 0.3-1.5 mm a través del cual se expulsa la composición. El accionador (4) debe ser diseñado para proveer una aspersión de aerosol desde el orificio (41) con gotitas de un tamaño suficientemente pequeño para asegurar una aspersión uniforme del producto, pero lo suficientemente grande para asegurar que las gotitas de la composición no formen una niebla fina sobre la expulsión desde el contenedor de tal manera que las gotitas que contienen sustancias biológicamente activas pueden ser inhaladas accidentalmente.

20 Las dimensiones del orificio del inserto (41) y la abertura(s) del vástago de válvula (52), así como la presión dentro del contenedor generalmente determinan la anchura del cono de pulverización que se forma cuando la composición es expulsada desde la abertura (4) y en consecuencia el tamaño del área que será cubierta por la composición pulverizada.

En una realización particular, el contenedor puede estar provisto con medios para la medición de una dosis de la composición.

25 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no están de ninguna manera destinados a limitar el alcance de la invención como se reivindica.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Pruebas de la solubilidad de calcipotriol y BDP en diferentes mezclas propelentes

30 2 x 12 botellas de vidrio de 100 ml equipadas con una válvula y el accionador, se llenaron con composiciones que contienen 67 mg de BDP, 13 mg de calcipotriol, 20 g de vehículo (que comprenden parafina líquida, parafina blanda blanca y PPG-15 estearil éter) y cantidades variables de DME y butano como se muestra en la Tabla 1. La composición formó una fase continua y una fase dispersa que se presumen están compuestas de alcanos de cadena larga (con ≥ 50 átomos de carbono en la cadena) presentes en la parafina blanda blanca. La fase dispersa sedimentada en la porción inferior de la composición en reposo. Así, la porción superior de la composición contenía solamente la fase continua, mientras que la porción inferior de la composición estaba compuesta de una mezcla de fases continua y dispersa

Tabla 1

Muestra	DME (ml)	Butano (ml)
C1	6.7	40.0
C2	13.3	33.3
C3	20.0	26.7
C4	23.3	23.3
C5	1.3	45.3

ES 2 529 506 T3

Muestra	DME (ml)	Butano (ml)
C6	4.0	42.7
C7	30.0	16.7
C8	40.0	6.7
C9	46.7	0.0
D1	6.7	40.0
D2	13.3	33.3
D3	20.0	26.7
D4	23.3	23.3
D5	1.3	45.3
D6	4.0	42.7
D7	30.0	16.7
D8	40.0	6.7
D9	46.7	0.0
C1-9 son muestras tomadas de la fase continua en la botella		
D1-9 son muestras tomadas de la mezcla de las fases continua y dispersas en la botella		

- 5 Antes del muestreo las botellas se agitaron vigorosamente hasta que el contenido parecía ser homogéneo después de lo cual las botellas se dejaron durante la noche en la oscuridad dando como resultado la sedimentación de la fase dispersa en la porción inferior de la botella en mezcla con la fase continua. Las muestras se tomaron de las porciones superior e inferior de la composición a través de un tubo de inmersión conectado a la válvula y que alcanza en la fase continua o en la fase mezclada continua-dispersada, de tal forma que la muestra de cualquiera de las fases fue asperjada en un vaso marrón. Se tuvo cuidado de no agitar las botellas durante la manipulación de tal manera que la fase dispersa permaneció sedimentada en la porción inferior de la composición. Las muestras asperjadas se colocaron en un baño de agua a 40 °C durante 5 horas hasta que el propelente se había evaporado. Las muestras se enfriaron entonces durante 1 hora a temperatura ambiente.
- 10 La cantidad de calcipotriol y BDP presente en cada muestra fue determinada por HPLC bajo las siguientes condiciones de operación
- Columna: Agilent Zorbax Eclipse Plus C18, 150 x 4.6 mm, 3.5 µm
- Fase móvil: acetonitrilo/metanol/0.01M (NH₄)₂HPO₄, pH 6.0, 25:45:30 (v/v/v)
- Flujo: 1.2 ml/min.
- 15 Detección: 225-320 nM. Cálculo a 264 nm para calcipotriol y 240 nm para BDP
- Horno de columna: 30°C
- Automuestreador: 20°C

ES 2 529 506 T3

Tiempo de ejecución: 30 min.

Inyección: 80 µl

5 Los resultados se muestran en las Figuras 1a y 1b para calcipotriol y en las Figuras 2a y 2b para BDP. Se manifiesta de las figuras que el calcipotriol y el BDP están ambos completamente disueltos en una relación de butano a DME de 4:3 en tanto el propelente y en las fase de vehículo. Adicionalmente, se manifiesta que el calcipotriol y el BDP se disuelven completamente en 100% de DME como el propelente.

La estabilidad física del calcipotriol y del BDP en la composición se determinó por microscopía de luz polarizada. Los resultados muestran que ni el calcipotriol o el BDP se recrystalizan cuando las composiciones se dejan reposar durante 4 meses.

10 Ejemplo 2

Composiciones de vehículo

Composiciones A-E

15 Para preparar las composiciones A-E, se fundió parafina blanda blanca a 80 °C seguido de enfriamiento a 70 ° C y mantuvieron a esa temperatura. Se disolvió monohidrato de calcipotriol en polioxipropilen-15-estearil éter para formar una solución que se agregó con agitación a la parafina fundida. El BDP se dispersó en parafina líquida y la dispersión se agregó con agitación a la mezcla de parafina que contiene calcipotriol, después de lo cual la mezcla se enfrió por debajo de 30 °C. Porciones de 30 g de la mezcla se transfirieron a contenedores de aspersión en aluminio provistos de una laca interior de poliamida-poliimida (HOBAS 8460) después de lo cual una copa de la válvula se aseguró al cuerpo del contenedor mediante pinzado. La cantidad requerida de la mezcla propelente se añadió a través de un tubo, después de lo cual el contenedor se agitó durante 5 minutos para la disolución completa del calcipotriol y del BDP.

20

Composición A

Ingredientes	% p/p
Monohidrato de calcipotriol	0.002
Dipropionato de betametasona	0.026
Parafina líquida	1.22
α-tocoferol	0.001
PPG-15-estearil éter	2.0
Parafina blanda blanca	37.5
Dimetil éter	31.7
Butano	27.5

Composición B

Ingredientes	% p/p
Monohidrato de calcipotriol	0.002
Dipropionato de betametasona	0.02
Parafina líquida	0.9

ES 2 529 506 T3

Ingredientes	% p/p
α -tocoferol	0.001
PPG-15-estearil éter	1.6
Parafina blanda blanca	28.9
Dimetil éter	36.7
Butano	31.9

Composición C

Ingredientes	% p/p
Monohidrato de calcipotriol	0.001
Dipropionato de betametasona	0.006
Parafina líquida	0.3
PPG-15-estearil éter	0.5
Parafina blanda blanca	8.9
Dimetil éter	90.3

5 Composición D

Ingredientes	% p/p
Monohidrato de calcipotriol	0.002
Dipropionato de betametasona	0.030
Parafina líquida	1.42
α -tocoferol	0.001
PPG-15-estearil éter	2.4
Parafina blanda blanca	43.6
Dimetil éter	52.6

Composición E

Ingredientes	% p/p
Monohidrato de calcipotriol	0.002
Dipropionato de betametasona	0.026

ES 2 529 506 T3

Ingredientes	% p/p
Parafina líquida	1.22
α -tocoferol	0.001
PPG-15-estearil éter	2.0
Parafina blanda blanca	37.5
Dimetil éter	27.5
Butano	31.7

Composición F

5 Para preparar la Composición F, aceite de castor hidrogenado es fundido junto con parafina líquida a 85-90 °C y es enfriado con homogenización hasta aproximadamente 60 °C. La mezcla es entonces enfriada a 25-30 °C con agitación. El BDP es suspendido en parafina líquida y se añade a la mezcla homogeneizada. El monohidrato de calcipotriol es disuelto en polipropileno-15-estearil éter y es añadido a la mezcla de los otros ingredientes, y la formulación se homogeneizó para asegurar una distribución homogénea de los ingredientes activos. Porciones de 30 g de la mezcla son transferidos a contenedores de aspersión en aluminio provistos con una laca interior de poliamida-poliimida (HOBA 8460) después de lo cual una copa de la válvula se asegura al cuerpo del contenedor mediante pinzado. La cantidad requerida de la mezcla propelente se añade a través de un tubo, después de lo cual el contenedor se agita durante 5 minutos para la disolución completa del calcipotriol y del BDP

Composición F

Ingredientes	% p/p
Monohidrato de calcipotriol	0.002
Dipropionato de betametasona	0.03
PPG-15-estearil éter	6.6
Aceite de castor hidrogenado	0.8
Parafina líquida	33.6
Dimetil éter	27.3
Butano	31.7

Composiciones G y H

15 Para preparar la composición G, se mezcla una solución de monohidrato de calcipotriol en N-metil-pirrolidona con triglicéridos de cadena media y polioxipropileno-15-estearil éter. Se funden Sonnecone DM1 y cera microcristalina a 80-85 °C, y una solución de α -tocoferol en parafina líquida se agrega a 80 °C con agitación hasta fusión. Después de enfriar a 70-75 °C, se agrega con agitación la mezcla de solvente que contiene monohidrato de calcipotriol. Después de enfriar a aproximadamente 40 °C, se agrega mentol y la mezcla resultante es agitada con enfriamiento por debajo de 30 °C.

20 Porciones de 30 g de la mezcla se transfieren a contenedores de aspersión en aluminio provistos con una laca interior de poliamida-poliimida (HOBA 8460) después de lo cual una copa de la válvula se asegura al cuerpo del contenedor mediante pinzado. La cantidad requerida de la mezcla propelente se agrega a través de un tubo, después de lo cual el contenedor se agita durante 5 minutos para la disolución completa del calcipotriol y del BDP.

Composición G

ES 2 529 506 T3

Ingredientes	% p/p
Monohidrato de calcipotriol	0.002
Dipropionato de betametasona	0.03
Triglicéridos de cadena media	2.5
N-metilpirrolidona	1.0
PPG-15-estearil éter	0.6
Mentol	0.0025
Parafina líquida	2.1
α-tocoferol	0.0025
Vaselina blanca de petrolatum (Sonnecone DM1)	30.3
Cera microcristalina (Multiwax 180 MH)	4.1
Dimetil éter	27.3
Butano	31.7

5

Para preparar la composición H, se funde parafina blanda blanca a 80-85 °C y se enfría a 70-75 °C, y la mezcla del solvente se agrega con agitación. Porciones de 30 g de la mezcla se transfieren a contenedores de aspersion en aluminio provistos con una laca interior de poliamida-poliimida (HOBA 8460) después de lo cual una copa de la válvula se asegura al cuerpo del contenedor mediante pinzado. La cantidad requerida de la mezcla propelente se agrega a través de un tubo, después de lo cual el contenedor se agita durante 5 minutos para la disolución completa del calcipotriol y del BDP.

Composición H

Ingredientes	% <i>p/p</i>
Monohidrato de calcipotriol	0.002
Dipropionato de betametasona	0.03
Triglicéridos de cadena media	2.5
N-metilpirrolidona	1.0
PPG-15-estearil éter	0.6
Parafina blanda blanca	36.5
Dimetil éter	27.3
Butano	31.7

Composiciones I-P

ES 2 529 506 T3

5 La composición I se prepara mediante la mezcla de los triglicéridos de cadena media, glicéridos caprílico/cáprico y el aceite de castor hidrogenado de polioxil 40 y agitando la mezcla durante 15 minutos a 50 °C con un agitador magnético. El monohidrato de calcipotriol se disuelve en la mezcla a 40 °C utilizando un agitador magnético durante 15 minutos. Se funde parafina blanda blanca a 80 °C. La mezcla surfactante-solvente de tres componentes que contiene monohidrato de calcipotriol se agrega a la parafina fundida y batida hasta que la mezcla de ungüento es homogénea. La mezcla homogeneizada se enfría a 30 °C con agitación. La Composición J se prepara de una manera similar con la excepción de que el monooleato de glicerol 40 se utiliza como el cosurfactante en lugar de glicéridos caprílico/cáprico. Porciones de 30 g de la mezcla se transfieren a contenedores de aspersión en aluminio provistos con una laca interior de poliamida-poliimida (HOBAS 8460) después de lo cual una copa de la válvula se asegura al cuerpo del contenedor mediante pinzado. La cantidad requerida de la mezcla propelente se agrega a través de un tubo, después de lo cual el contenedor se agita durante 5 minutos para la disolución completa del calcipotriol y del BDP.

Ingrediente (% p/p)	Comp. I	Comp. J
Monohidrato de calcipotriol	0.002	0.002
Dipropionato de betametasona	0.03	0.03
Triglicéridos de cadena media (Miglyol 812)	1.1	
Triglicéridos de cadena larga (aceite de sésamo)		1.1
Glicéridos caprílico/cáprico (Akoline MCM)	1.3	
monooleato de glicerol 40 (Peceol)		1.3
polioxil 40 Aceite de castor hidrogenado (Cremophor RH 40)	1.8	1.8
Parafina blanda blanca	31.2	31.2
Dimetil éter	36.2	36.2
Butano	28.4	28.4

15 La composiciones K-P se preparan de una manera similar a la composición I, pero con la sustitución adecuada del surfactante, cosurfactante y solvente como se indica en la siguiente tabla.

Ingrediente (% p/p)	Comp. K	Comp. L	Comp. M	Comp. N	Comp. O	Comp. P
Monohidrato de calcipotriol	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
dipropionato de betametasona	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
Lauroil macrogol-6-glicéridos (Labrafil M2130 CS)	3.4	5.1	5.7	4.5	4.5	4.5
poligliceril-3-diisoestearato (Plurol Diisoesteárico)	3.4					
linoleil macrogol-6-glicérido (Labrafil M2125CS)		1.7				
dietilen glicol monoetil éter (Transcutol P)			1.1			
propilen glicol monolaurato (Lauroglycol 90)				2.3		

ES 2 529 506 T3

Ingrediente (% p/p)	Comp. K	Comp. L	Comp. M	Comp. N	Comp. O	Comp. P
propilen glicol monocaprilato (Capryol 90)					2.3	
propilen glicol monocaprilato (Capryol 90)						2.3
glicerol monocaprilocaprato (IMWITOR 742)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Parafina blanda blanca	30	30	30	30	30	30
Dimetil éter	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3
Butano	28.5	28.5	28.5	28.5	28.5	28.5

Ejemplo 3

Estabilidad química del calcipotriol y del BDP en diferentes composiciones

- 5 La composición E preparada como se describió en el Ejemplo 2 anterior fue almacenada en los contenedores de aspersion durante 3 meses a 40 °C. Las muestras de la composición fueron tomadas en 1, 2 y 3 meses de almacenamiento, respectivamente, y el contenido de calcipotriol y BDP así como los posibles productos de degradación (impurezas relacionadas) se determinaron mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla siguiente, en porcentaje del valor inicial teórico.

Tiempo de muestreo	calcipotriol		Dipropionato de betametasona	
	% de inicial (teórico)	% impurezas	% de inicial (teórico)	% impurezas
Análisis inicial	99.3	0.7	97.2	0.2
1 mes	95.1	2.0	95.6	0.2
2 meses	92.6	1.0	96.3	0.3
3 meses	93.6	1.9	96.7	0.5

- 10 Se manifiesta de los resultados que hay una discrepancia entre la pérdida de calcipotriol después de 3 meses a 40 °C y la cantidad de impurezas determinada. Esto sugiere que la aparente pérdida de calcipotriol no es el resultado de la degradación del calcipotriol durante el almacenamiento, pero puede ser atribuido a otras causas, tales como, por ejemplo, la adsorción de calcipotriol a uno o más de los componentes del contenedor, posiblemente el tubo de inmersión o la laca interior. Por tanto, hemos concluido que ambos ingredientes activos son químicamente estables bajo las condiciones establecidas, lo que sugiere que la composición puede tener una vida útil de aproximadamente 2 años a 25 °C.

Ejemplo 4

Estudios de penetración

- 20 Para investigar la penetración y permeación en la piel de calcipotriol a partir de composiciones de la invención, se llevó a cabo un experimento de difusión de la piel. Se utilizó en el estudio piel de espesor completo de orejas de cerdo. Las orejas se mantuvieron congeladas a -18 °C antes de su uso. En el día antes del experimento las orejas se colocaron en un refrigerador (5±3 °C) para la descongelación lenta. En el día del experimento, los pelos se retiraron usando un cortador de pelo para uso veterinario. La piel fue limpiada de la grasa subcutánea usando un bisturí y se cortaron dos piezas de piel de cada oreja y se montaron en celdas de difusión de Franz en un orden balanceado.

- 25 Las celdas estáticas de difusión de tipo Franz con un área de difusión disponible de 3.14 cm² y volúmenes de receptores que van desde 8.6 hasta 11.1 ml Se utilizaron sustancialmente de la manera descrita por T.J. Franz, "The finite dose technique as a valid in vitro model for the study of percutaneous absorption in man", in Current Problems in Dermatology,

- 1978, J.W.H. Mall (Ed.), Karger, Basel, pp. 58-68. El volumen específico se midió y se registró para cada celda. Una barra magnética se colocó en el compartimento receptor de cada celda. Después de montar la piel, se introdujo solución salina fisiológica (35 °C) en cada cámara del receptor para la hidratación de la piel. Las celdas se colocaron en un baño de agua controlado térmicamente que se colocó en un agitador magnético fijado a 400 rpm. El agua que circula en los baños de agua se mantuvo a 35±1 °C que resulta en una temperatura de aproximadamente 32 °C en la superficie de la piel. Después de una hora la solución salina se reemplazó por medio receptor, regulador de fosfato isotónica 0.04 M, pH 7.4 (35 °C), que contiene 4% de albúmina de suero bovino. Las condiciones del sumidero se mantuvieron en todo momento durante el período del estudio, esto es, la concentración de los compuestos activos en el medio receptor estaba por debajo de 10% de la solubilidad de los compuestos en el medio.
- 5
- 10 La permeación de la piel *in vitro* de cada composición de prueba fue probada en 6 repeticiones (esto es, n = 6). Cada composición de prueba se asperjó sobre la membrana de la piel a las 0 horas. Se utilizó una espátula de vidrio para propagar la composición uniformemente sobre la superficie de la piel.
- El experimento de penetración en la piel se dejó proceder durante 21 horas. Las muestras se recogieron a partir de los siguientes compartimientos a las 2, 6 y 21 horas:
- 15 El estrato córneo se recogió 10 veces mediante cinta de limpieza usando cinta D-Squame® (22 mm de diámetro, CuDerm Corp., Dallas, Texas, USA). Cada tira de cinta se aplica a la zona de prueba usando una presión estándar durante 5 segundos y se retira de la zona de prueba en un movimiento suave, continuo. Para cada tira repetida, se varió la dirección de desprendimiento. Se tomaron entonces muestras de la epidermis y la dermis viables de la piel de una manera similar.
- Las muestras (1 ml) del fluido receptor que permanecen en la celda de difusión se recogieron y analizaron.
- 20 La concentración de calcipotriol en las muestras se determinó por espectrometría de masas de LC.
- Los resultados se desprenden de la Figura 3 y 4 siguientes, las cuales muestran la cantidad de calcipotriol y BDP, respectivamente, encontrada en la piel viable (dermis y epidermis) y fluido receptor en % de la dosis aplicada 2, 6 y 21 horas después de la aplicación. Los resultados muestran que la aplicación de la Composición E conduce a un incremento significativo en la permeación de la piel de calcipotriol y BDP en comparación con ungüento de Daivobet®.
- 25 Ejemplo 5
- Actividad biológica de las composiciones
- Como se muestra en la figura 5 más adelante, la catelicidina es un péptido antimicrobiano expresado en los queratinocitos humanos. La expresión de la catelicidina está fuertemente inducida sobre la infección de la piel o la interrupción de la barrera de la piel. En la psoriasis, el nivel de catelicidina es incrementado en la piel lesionada de pacientes con psoriasis. Se ha encontrado que la expresión del gen que codifica la catelicidina puede ser inducida por la vitamina D₃ o análogos de la vitamina D como calcipotriol (cf. TT Wang et al, J. Immunol. 173(5), 2004, pp. 2909-2912; J Schaubert et al., Immunology 118(4), 2006, pp. 509-519; Schaubert and Gallo, J. Allergy Clin Immunol 122, 2008, pp. 261-266; M. Peric et al., PloS One 4(7), July 22, 2009, e6340) a través del enlazamiento al receptor de Vitamina D. Este hallazgo ha sido utilizado para desarrollar un ensayo en el que la absorción y la actividad biológica de calcipotriol en los queratinocitos humanos a partir de las composiciones probadas han sido determinadas midiendo el nivel de inducción del gen que codifica la catelicidina.
- 30
- 35 En el ensayo, la Composición E preparada como se describe en el Ejemplo 2 anterior se asperjó por vía tópica por triplicado en epidermis humana reconstruida que consiste en queratinocitos humanos normales cultivados durante 12 días en 0.5 cm² de filtros de policarbonato (disponible de SkinEthic® Laboratories, Nice, Francia). El tejido fue tratado durante dos días, seguido por la separación de la epidermis desde el filtro de policarbonato y se congelaron en forma instantánea en nitrógeno líquido. Se extrajo el ARN de las células y el cADN sintetizado por procedimientos convencionales. Se realizó entonces la PCR en tiempo real cuantitativo (qPCR) usando los siguientes ensayos de Applied Biosystems: CAMP Hs0018038_m1 y GAPDH Hs99999905_m1. Los niveles de expresión de catelicidina se normalizaron a GAPDH y una cuantificación relativa se realizó por comparación con el ungüento Daivobet®.
- 40
- 45 Los resultados muestran un incremento de 2.3 veces en la activación biológica de la catelicidina relativa a la obtenida con el ungüento Daivobet®.
- Ejemplo 6
- Estabilidad química de calcipotriol/BDP en la presencia de diferentes lacas interiores

ES 2 529 506 T3

5 Se ensayaron lotes de la Composición A preparada como se describe en el Ejemplo 2 y colocados en contenedores de aspersión en aluminio provistos con dos tipos diferentes de laca interior, una laca a base epoxifenol (hoba 7940/7407) y una laca a base poliimida-poliamida (hoba 8460), respectivamente, para determinar la estabilidad química de los ingredientes activos después de reposar durante 1 mes a 40 °C, asperjando las muestras de cada lote en un vaso y sometiéndolas a HPLC mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

Lote #	Laca	Calcipotriol inicial (µg/g)	Calcipotriol 1 m/40°C (µg/g)	BDP (µg/g) inicial	BDP (µg/g) 1 m/40°C
1	EP	48.7	24.5	0.626	0.606
2	PI-PA	50.8	48.6	0.632	0.623
3	EP	46.7	32.4	0.609	0.605
4	PI-PA	49.6	48.8	0.623	0.624
5	EP	48.4	23.5	0.610	0.603
6	PI-PA	50.2	48.7	0.627	0.625
7	EP	47.0	32.5	0.603	0.602
8	PI-PA	49.8	48.3	0.626	0.618
9	EP	47.8	27.6	0.611	0.602
10	PI-PA	49.3	48.1	0.619	0.617
11	EP	44.7	35.6	0.600	0.601
12	PI-PA	48.9	48.4	0.617	0.616

EP: laca a base de epoxifenol
PI-PA: laca a base de poliimida-poliamida

10 Se desprende de la tabla que el calcipotriol es inaceptablemente degradado cuando una laca a base de epoxifenol se utiliza como la laca interior del contenedor de de aspersión, mientras que la estabilidad química es aceptable en la presencia de una laca interior a base de poliimida-poliamida. La estabilidad química de dipropionato de betametasona parece estar mucho menos afectada por la composición de estas lacas interiores. Se supone que la degradación de calcipotriol que se muestra en la tabla es causada por uno o más componentes de reacción ácida en la laca a base de epoxifenol HOBA 7940/7407 que puede ser lixiviada de la laca debido a la acción solvente de la mezcla propelente. Se supone actualmente que un componente de este tipo es colofonia ya que incluye un grupo ácido.

15 **Ejemplo 7**

Pruebas de la solubilidad de análogos de vitamina D y corticosteroides en diferentes mezclas de propelentes

20 Botellas de vidrio de 100 ml equipadas con una válvula y el accionador se llenaron con una composiciones que contiene API (10 mg de calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, 30 mg de propionato de clobetasol, 60 mg de 17-valerato de betametasona, 17-butilato de hidrocortisona, 120 mg de valerato de hidrocortisona u 800 mg de hidrocortisona) y cantidades variables de DME y butano (46.7 ml de butano, 6,7 ml de DME y 40.0 ml de butano, o 23.3 ml de DME y 23.3 ml de butano).

Antes del muestreo las botellas se agitaron vigorosamente hasta que el contenido parecía ser homogéneo, después de lo cual las botellas se dejaron durante la noche en la oscuridad dando como resultado la sedimentación del API no disuelto. Se tomaron muestras de la parte superior de la composición a través de un tubo de inmersión conectado a la válvula, por aspersión de la muestra en un vaso de centelleo. Se tuvo cuidado de no agitar las botellas durante la manipulación para que

ES 2 529 506 T3

el API no disuelto permaneciera sedimentado en la parte inferior de la composición. El API en el vaso se disolvió en solvente para la extracción y se diluyó si fue necesario, antes de ser inyectado en el HPLC.

Se determinó la cantidad de calcitriol, tacacitol, maxacalitol, 17-valerato de betametasona y propionato de clobetasol presentes en cada muestra mediante HPLC bajo las siguientes condiciones de operación:

Columna: Columna de 3.5 µm 4.6 x 150 mm Waters Sunfire C18.

Fase móvil: Acetonitrilo -Metanol -agua (20 : 50 : 30)

Flujo: 1.2 ml/min.

Detección: PDA 210 nm -350 nm

El cálculo para el 17-valerato de betametasona y el propionato de clobetasol se hace a 240 nm
El cálculo para análogos de la vitamina D se hace a 260 nm

Horno de columna: 35 °C

Auto muestreador: 20°C

Tiempo de ejecución: 40 min.

Inyección: Variable de acuerdo con la curva estándar para cada API

Tiempo de retención: 6.2 minutos (propionato de clobetasol)
6.7 minutos (17-valerato de betametasona)
10.5 minutos (maxacalitol)
28.6 minutos (calcitriol)
32.6 minutos (tacacalitol)

5

Se determinó la cantidad de hidrocortisona, hidrocortisona-valerato e hidrocortisona 17-butilato presentes en cada muestra mediante HPLC bajo las siguientes condiciones de operación:

Columna: Precolumna Phenomenex C184.0 mm x 2.0mm o equivalente
Waters Sunfire C18 3.5 µm, 100 mm x 4.6 mm o equivalente

Fase móvil: Eluyente A: Tetrahidrofurano
Eluyente B: Agua

Gradiente:	Tiempo (min.)	Eluyente (%)	A	Eluyente (%)	B	Curva (Empower)
	0.0	23	77		-	
	6.0	23	77		11	
	15.5	50	50		6	
	23.0	23	77		1	

Flujo: 1.0 ml/min.

Volumen de Pre Columna: Que corresponde con el tamaño del bucle

Detección: UV-254 nm
PDA-detector220-320 nm

Inyección: Variable de acuerdo con la curva estándar para cada API

Horno de columna: 40°C

Auto muestreador: Ambiente

Tiempo de ejecución: Mínimo 4 veces el tiempo de retención para la hidrocortisona

Tiempo de retención: 6.0 minutos (hidrocortisona)
12.7 minutos (17-butilato de hidrocortisona)
14.5 minutos (valerato de hidrocortisona)

Los resultados se muestran en la Tabla a y en la Tabla b para los análogos de la vitamina D y corticosteroides, respectivamente. Se desprende de las Tablas que se incrementa la solubilidad de los análogos de la vitamina D y de los corticosteroides aumentando la cantidad DME

5 Tabla a: Solubilidad de análogos de la vitamina D a temperatura ambiente. Los valores son los valores medios de 2 determinaciones de la misma botella.

DME en porcentaje del propelente total (% en peso)	Solubilidad (µg/g de propelente)		
	calcitriol	tacalcitol	maxacalcitol
0	14	24	32
16	>250	>250	>300
53	>250	>250	>300

Tabla b: Solubilidad de los corticosteroides a temperatura ambiente. Los valores son los valores medios de 2 determinaciones de la misma botella.

DME en % (en peso) del propelente total	Solubilidad (µg/g de propelente)				
	17-valerato de Betametasona	Propionato de clobetasol	17-butilato de Hidrocortisona	Valerato de Hidrocortisona	Hidrocortisona
0	3	5	3	9	5
16	73	133	68	154	8
53	>1900	>800	>1600	>3200	241

10

Ejemplo 8

Estabilidad química de calcipotriol/BDP en la presencia de diferentes materiales de empaquetadura

- 5 Con el fin de probar la compatibilidad de la composición con diversos materiales de empaquetadura, se prepararon muestras con la Composición E, véase el Ejemplo 2, introducida en contenedores de aerosol en aluminio con una laca interior de poliamida-poliimida y cerrados con una copa de la válvula pinzada al cuerpo del contenedor. A cada contenedor, se agregaron 10 piezas o una cantidad equivalente del material de prueba de empaquetadura al contenedor de aspersión y se dejaron que se sumergieran en la composición. Los contenedores se almacenaron a 25 °C o 40 °C y se probaron después de 1 y 3 meses a 40 °C, y después de 3 meses a 25 °C.
- Después del almacenamiento, la composición se asperjó en una botella de vidrio, y los propelentes se dejaron evaporar durante 2 días. La parte no volátil de la composición se analizó para calcipotriol, dipropionato de betametasona y sus impurezas orgánicas relacionadas.
- 10 La cantidad de calcipotriol se determinó por HPLC después de la extracción de líquido seguido por una isomerización controlada a 50 °C. Se utilizó la testosterona de metilo como el estándar interno. Se usaron las siguientes condiciones para el análisis por HPLC:
- Columna: LiChrospher RP-18, 125 x 4 mm, 5 µm
- Fase móvil: Acetonitrilo/Metanol/0.01M (NH₄)₂PO₄ (20:50:30)
- 15 Flujo: 2.0 ml/min
- Detección: UV-264 nm
- Inyección: 50 µl
- Tiempo de ejecución: Approx. 9 minutos
- 20 Las impurezas orgánicas relacionadas con el calcipotriol se determinaron por HPLC después de la extracción líquida, usando las siguientes condiciones:
- Columna: YMC ODS-AM, 150 x 4.6 mm, 3 µm
- Fase móvil: Acetonitrilo/Metanol/0.01M (NH₄)₂PO₄ (20:50:30)
- Flujo: 1.0 ml/min
- Detección: UV-264 nm
- 25 Inyección: 500 µl
- Tiempo de ejecución: 2 veces el Tiempo de retención de calcipotriol
- La cantidad de dipropionato de betametasona se determinó por HPLC después de la extracción líquida, usando dipropionato de beclometasona como estándar interno y las siguientes condiciones de HPLC:
- Columna: Superspher RP-18, 75 x 4 mm, 4 µm
- 30 Fase móvil: Acetonitrilo/agua (50:55)
- Flujo: 1.5 ml/min
- Detección: UV- 240 nm
- Inyección: 20 µl
- Tiempo de ejecución: Aproximadamente 9 minutos
- 35 Las impurezas orgánicas relacionadas con dipropionato de betametasona se extrajeron mediante extracción líquida y se analizaron por HPLC usando las siguientes condiciones:
- Columna: LiChrospher RP-18, 125 x 4 mm, 5 µm

ES 2 529 506 T3

Fase móvil: Acetonitrilo/0.05M (NH₄)₂PO₄ pH 7 (50:55)

Flujo: 2.0 ml/min

Detección: UV-240 nm

Inyección: 20 µl

5 Tiempo de ejecución: Approx. 20 minutos

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Tipo de empaquetadura	Temp /meses	Calcipotriol (µg/g)	BDP (mg/g)	5,6-Trans-calcipotriol (área-%)	24-Epi-calcipotriol (área -%)
Buna	40°C/1m	40.2	0.557	4.3	0.9
	40°C/3m	27.3	0.555	6.3	1.3
	25°C/3m	42.5	0.559	2.6	0.8
Viton	40°C/1m	48.9	0.610	0.4	0.6
	40°C/3m	48.7	0.607	0.6	0.6
	25°C/3m	49.8	0.607	0.2	0.5
NPR	40°C/1m	44.1	0.554	0.3	4.7
	40°C/3m	38.4	0.549	0.3	9.6
	25°C/3m	46.6	0.535	0.1	2.9
EPDM	40°C/1m	49.2	0.641	0.5	0.7
	40°C/3m	47.6	0.611	1.0	0.9
	25°C/3m	49.5	0.616	0.4	0.8

Buna y NPR son gomas de nitrilo, Viton es un fluoroelastómero, y EPDM es una goma de monómero de dieno de etileno-propileno.

10 Los datos muestran que dos de los tipos de empaquetaduras, Buna y NPR, dieron como resultado la descomposición de tanto el calcipotriol como del dipropionato de betametasona. Basándose en esta prueba de compatibilidad, se concluyó que estos dos materiales no eran adecuados para su uso en contacto con la composición probada. Las empaquetaduras de Viton y de EPDM no tienen impacto negativo sobre la estabilidad del calcipotriol y del dipropionato de betametasona y por lo tanto se considera que son útiles como materiales de empaquetadura/junta para la composición probada.

15

Reivindicaciones

1. Una composición tópica asperjable, de almacenamiento estable, sustancialmente anhidra que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado o análogo de la vitamina D y una cantidad terapéuticamente efectiva de un corticosteroide, siendo disueltos el derivado o análogo de la vitamina D y el corticosteroide en un propelente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente de dimetil éter, dietil éter y metiletil éter o una mezcla propelente que comprende un primer propelente seleccionado del grupo consistente de dimetil éter, dietil éter y metiletil éter de y un segundo propelente seleccionado del grupo consistente de C3-5 alcanos, hidrofluoroalcanos, hidrocloroalcanos, fluoroalcanos y clorofluoroalcanos; la composición comprende además un vehículo lipídico farmacéuticamente aceptable solubilizado o suspendido en dicho propelente o mezcla propelente, comprendiendo el vehículo lipídico uno o más lípidos que en la aplicación sobre la piel y la evaporación del propelente forman una capa semisólida y oclusiva en el sitio de aplicación.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado o análogo de la vitamina D se selecciona del grupo consistente de calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol y alfalcaldol.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el análogo de la vitamina D es calcipotriol o monohidrato de calcipotriol.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el corticosteroide es seleccionado del grupo consistente de betametasona, budesonida, clobetasol, clobetasona, desoximetasona, diflucortolon, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, mometasona y triamcinolona o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el éster de corticosteroide es dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol o acetato de hidrocortisona o butirato de hidrocortisona.
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende adicionalmente un cosolvente aceitoso no evaporable seleccionado de al menos una de las siguientes clases de solventes
- (a) un compuesto de fórmula general I
- $$H(OCH_2C(CH_3)H)_xOR^1$$
 en donde R^1 es C_{1-20} alquilo de cadena recta o ramificada, y x es un entero de 2-60;
- (b) un éster de isopropilo de un ácido C_{10-18} alcanoico o alquenoico de cadena recta o ramificada;
- (c) un diéster de propilen glicol de un ácido C_{8-14} alcanoico o alquenoico;
- (d) un C_{8-24} alcohol o alquenol recto o ramificado;
- (e) aceites vegetales altamente purificados tales como triglicéridos de cadena media o triglicéridos de cadena larga; y
- (f) N-alquilpirrolidona o N-alquilpiperidona.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de fórmula general I es polioxipropilen-15-estearil éter, polioxipropilen-11-estearil éter, polioxipropilen-14-butil éter, polioxipropilen-10-cetil éter o polioxipropilen-3-miristil éter.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el isopropil éster de un ácido C_{10-18} alcanoico o alquenoico de cadena recta o ramificada es miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, linoleato de isopropilo o monooleato de isopropilo.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el propilen glicol diéster de un ácido C_{8-14} alcanoico es dipelargonato de propilen glicol.
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el C_{8-24} alcohol recto es alcohol caprílico, láurico, cetílico, estearílico, oleílico, linoleílico o miristílico, o en donde el C_{8-24} alcohol ramificado es un C_{18-24} alcohol ramificado tal como 2-octildodecanol.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la N-alquilpirrolidona es N-metilpirrolidona.

12. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el propelente es dimetil éter.
13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el primer propelente de la mezcla propelente es dimetil éter.
- 5 14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el segundo propelente de la mezcla propelente es un C₃₋₅ alcano, seleccionado preferiblemente del grupo consistente de n-propano, isopropano, n-butano e isobutano.
15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el C₃₋₅ alcano es n-butano y/o isobutano.
16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la relación de n-butano y/o isobutano a dimetil éter está en el rango de 6:1-0:1 v/v, tal como 5:1-1:2, 4:1-1:1, 4:2-1:1, 4:2-4:3 o 4:2-1:1.
- 10 17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende
- (a) 0.00001-0.05% p/p del derivado o análogo de la vitamina D,
- (b) 0.0005-1% p/p del corticosteroide,
- (c) 5-55% p/p del portador lipídico, y
- (d) 45-95% p/p del propelente o de la mezcla propelente.
- 15 18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende 10-50% p/p, 15-45% p/p, o 20-40% p/p del portador lipídico.
19. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 17-18 que comprende 50-90% p/p o 55-70% p/p del propelente o la mezcla propelente.
- 20 20. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-19, que comprende adicionalmente 0.1-10% p/p del cosolvente aceitoso de la reivindicación 6, tal como 0.5-3% p/p, 1-2.5% p/p o 1.5 -2% p/p del solvente aceitoso.
- 25 21. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el vehículo lipídico comprende al menos una parafina seleccionada a partir de parafinas que consisten de hidrocarburos con longitudes de cadena de C₅ a C₆₀, alcanzando las longitudes de cadena un máximo de C₁₄₋₁₆, C₁₈₋₂₂, C₂₀₋₂₂, C₂₀₋₂₆, C₂₈₋₄₀, y C₄₀₋₄₄ (como se determina por cromatografía de gases), o un agente que incrementa la viscosidad lipofílica capaz de impartir al vehículo lipídico la propiedad de formar una capa semisólida y oclusiva sobre la piel en la aplicación y la evaporación del propelente, siendo seleccionado dicho agente que incrementa la viscosidad del grupo que consiste de cera microcristalina, cera de silicona y aceite de castor hidrogenado, o mezclas de los mismos, o una isoparafina tal como isohexadecano.
- 30 22. Un contenedor presurizado adaptado para dispensar una composición tópica sobre un área de la piel afectada, incluyendo el contenedor un cuerpo del contenedor que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 y un ensamblaje de válvula que incluye un accionador para liberar la composición como una aspersión.
23. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el ensamblaje de la válvula contiene al menos una abertura con un diámetro de 0.05-1 mm.
- 35 24. Un contenedor de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el accionador está provisto de un orificio con un diámetro de 0.3 a 1.5 mm.
25. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones dermatológicas seleccionados del grupo que consiste de psoriasis, pustulosis palmoplantar, iciosis, dermatitis, rosácea y acné.

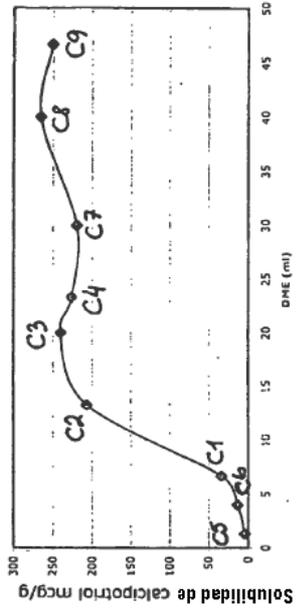


Fig. 1a

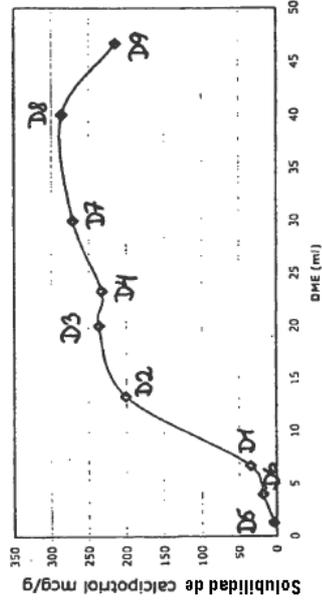


Fig. 1b

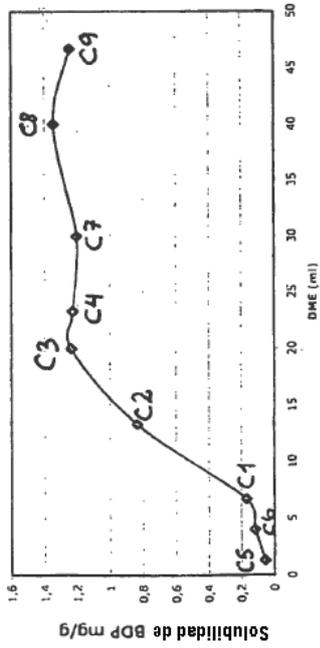


Fig. 2a

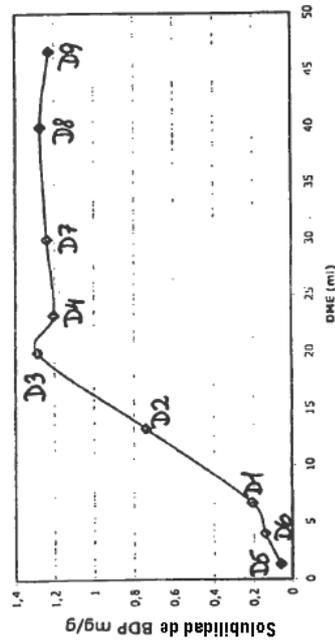


Fig. 2b

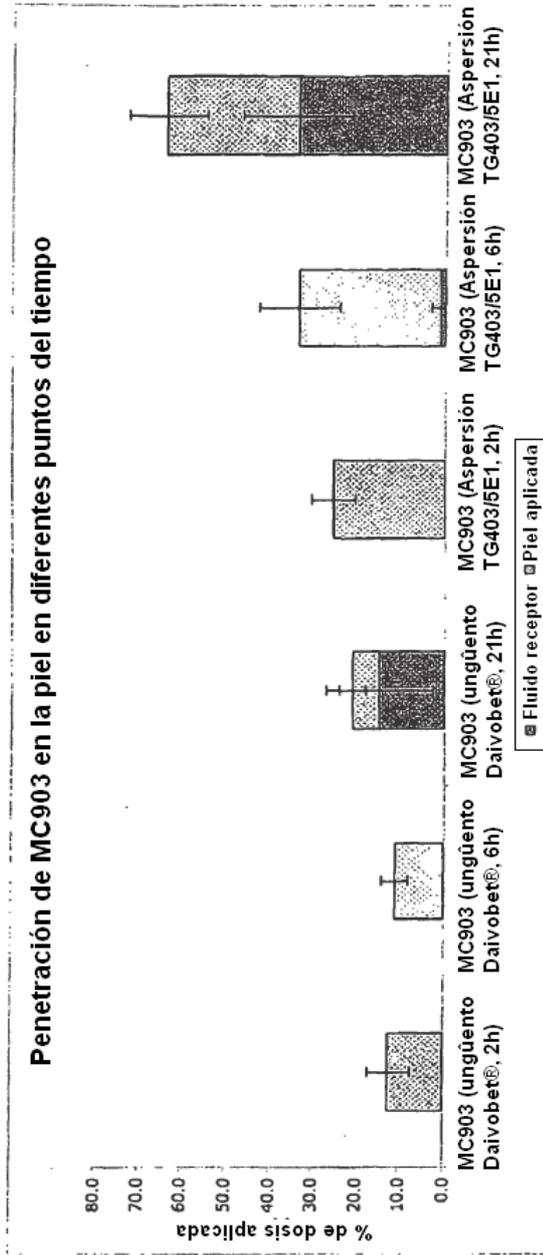


Fig. 3

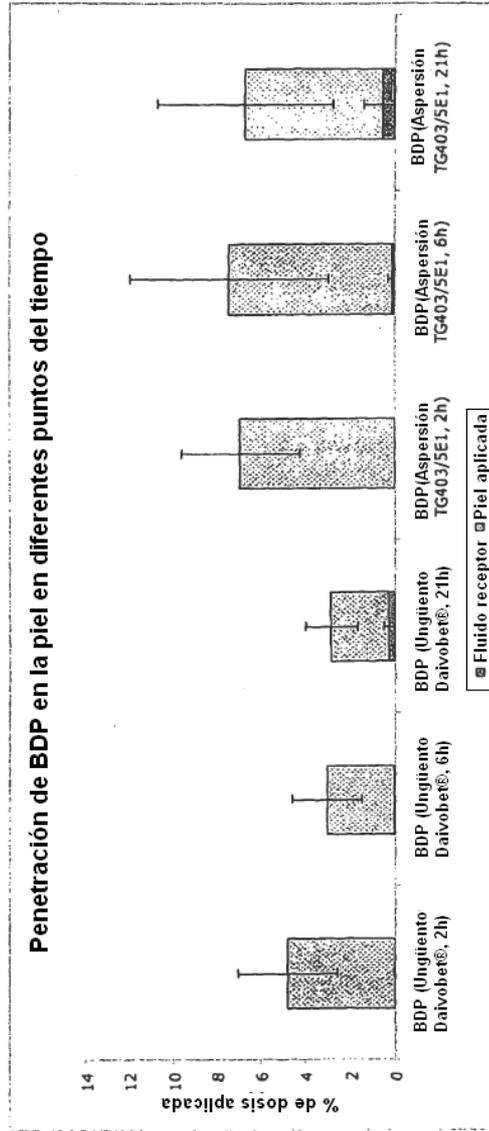


Fig. 4

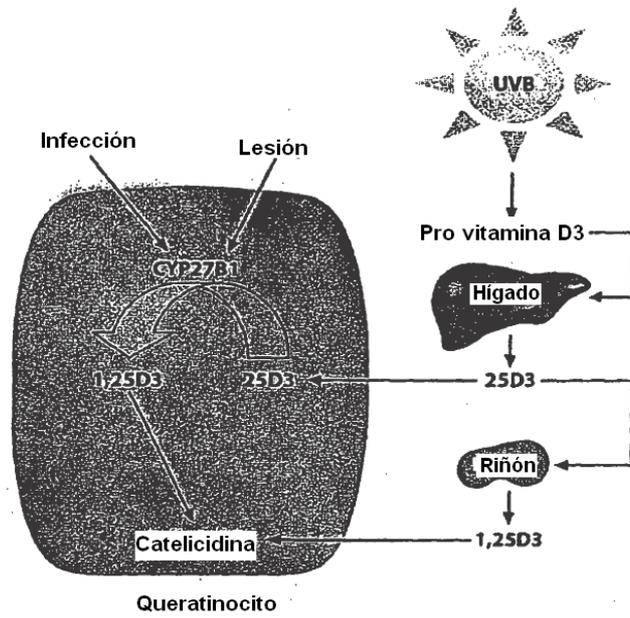


Fig. 5

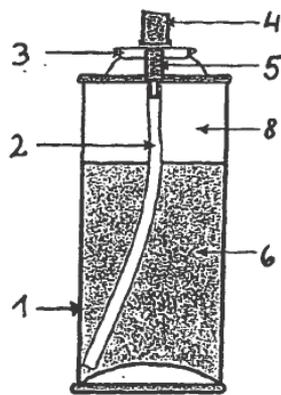


Fig. 6a

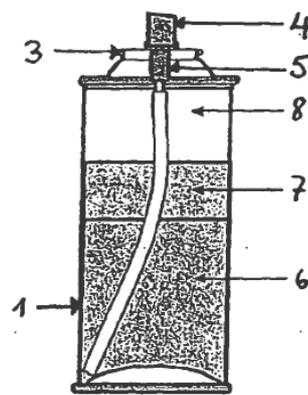


Fig. 6b

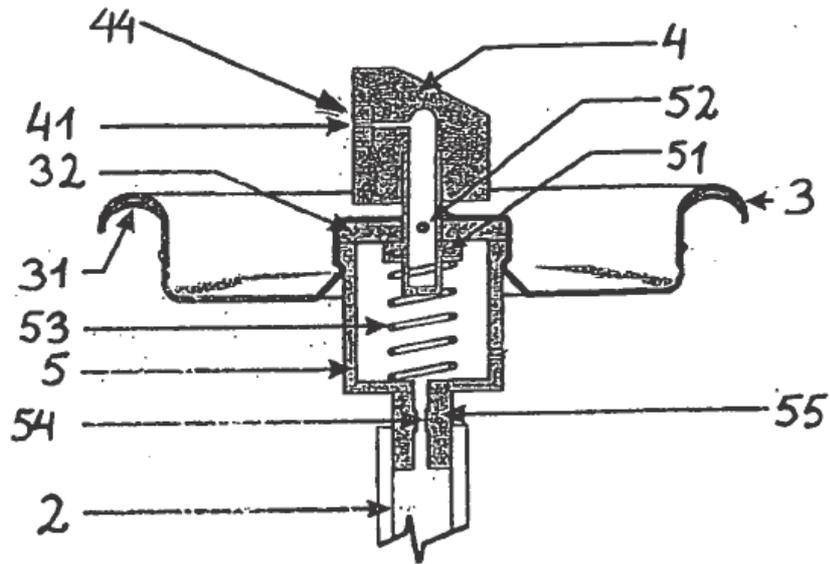


Fig. 7