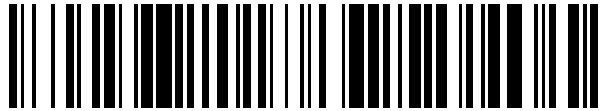


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 634**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)
A61L 9/04 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2006 E 06750845 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 1885373**

54 Título: **Uso de una formulación de clobetasol en forma de pulverización para tratar la psoriasis**

30 Prioridad:

25.04.2005 US 674946 P

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

02.07.2015

73 Titular/es:

DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES (50.0%)
1330A Redwood Way
Petaluma, CA 94954-6542, US y
DERMALOGIX PARTNERS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

DOW, GORDON J. y
STEWART, DANIEL M.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 539 634 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

Uso de una formulación de clobetasol en forma de pulverización para tratar la psoriasis

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición para el uso en un método para tratar la psoriasis con clobetasol.

5 Antecedentes de la invención

La psoriasis es un trastorno de por vida con inicio en cualquier momento de la vida, que afecta a aproximadamente 2 a 3% de la población de los EE. UU. Afecta a hombres y mujeres por igual y aqueja a casi todas las razas en niveles de frecuencia variables. La psoriasis aparece habitualmente en primer lugar entre los 15 y 30 años de edad y se puede producir en cualquier parte del cuerpo. La psoriasis provoca malestar psicológico y social significativo, e influye significativamente en la calidad de vida.¹ El tratamiento insatisfactorio del trastorno tiene una influencia adversa considerable en la calidad de vida del paciente con pacientes que se quejan de lo problemático de los agentes tópicos usados.²⁻⁶

El propionato de clobetasol tópico es un corticosteroide que actualmente es uno de los tratamientos más usados para la psoriasis y su seguridad y eficacia están bien definidas en la bibliografía médica.⁷ Sin embargo, las formulaciones en crema y pomada de clobetasol actuales presentan desventajas tales como ser grasas y difíciles de aplicar en zonas grandes, afectando negativamente las desventajas al cumplimiento del tratamiento y la calidad de vida. Además, ciertas poblaciones de pacientes que sufren psoriasis en zonas de difícil acceso, incluyendo personas que viven solas, pacientes ancianos o pacientes con discapacidades físicas, pueden tener dificultades para aplicar las formulaciones convencionales sobre las lesiones.

Por otra parte, con respecto al uso de formulaciones en crema y pomada convencionales, la terapia tópica continua a largo plazo se debe evitar cuando sea posible, particularmente en lactantes y niños, ya que se puede producir fácilmente supresión suprarrenal incluso sin la oclusión de la medicación aplicada sobre la piel.

Si se usan en niños o en la cara, los tratamientos que usan formulaciones en crema y pomada convencionales a menudo se limitan si es posible a cinco días y no se debe usar oclusión.

La cara, más que otras zonas del cuerpo, puede exhibir cambio atróficos después de un tratamiento prolongado con corticosteroides tópicos potentes. Esto se debe tener en cuenta cuando se tratan afecciones tales como psoriasis, lupus eritematoso discoide y eccema intenso.

Los corticosteroides tópicos en formulaciones convencionales pueden ser peligrosos en la psoriasis por un número de razones, incluyendo recaídas por rebote, desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a una función de barrera deteriorada de la piel. Así, si se usan en la psoriasis, es importante una supervisión cuidadosa del paciente.

El uso prolongado de grandes cantidades de corticosteroides tópicos, o el tratamiento de zonas extensas, puede dar como resultado una absorción sistémica suficiente para producir el cuadro clínico del hipercorticismos.

Con tal de que la dosis semanal sea menor de 50 g en adultos, es probable que cualquier supresión del eje HPA (hipotalámico-pituitario-suprarrenal, por sus siglas en inglés) sea transitoria con un retorno rápido a valores normales una vez que ha cesado la corta duración de la terapia con esteroides. Lo mismo se aplica a los niños, dada la dosificación proporcional. El uso de un vendaje oclusivo incrementa la absorción de corticosteroides tópicos. En los lactantes un pañal puede actuar como vendaje oclusivo.

El tratamiento prolongado e intensivo con un corticosteroide muy activo e preparaciones convencionales puede provocar cambios atróficos locales en la piel tales como adelgazamiento (atrofia), estrías y dilatación de los vasos sanguíneos superficiales (telangiectasia), particularmente cuando se usan vendajes oclusivos o cuando están implicados pliegues de la piel.

En casos raros, se cree que el tratamiento de la psoriasis con corticosteroides (o su retirada) ha provocado la forma pustular de la enfermedad.

También existen informes de cambios de pigmentación e hipertrichosis con esteroides tópicos.

Gottlieb et al, J. Cutaneous Med. Surg., 7(3): 185-192 (2003), divulgan una composición de espuma de propionato de clobetasol que es tan eficaz para tratar la psoriasis del cuero cabelludo como una solución de propionato de clobetasol y se juzgaba que era superior en un tratamiento de dos semanas de psoriasis no localizada en el cuero cabelludo que una pomada, un gel o una crema comparables. El tratamiento en Gottlieb estaba limitado a un período de dos semanas debido al potencial de efectos adversos sistémicos y tópicos.

Crutchfield C. World Wide Web Journal, Vol. 3, n° 4, 1998, divulga el uso de propionato de clobetasol para tratar la psoriasis.

Compendio de la invención

La invención se define en las reivindicaciones.

5 En un esfuerzo por ampliar las opciones de tratamiento actuales para grupos de pacientes que experimentan dificultades para tratar adecuadamente la psoriasis (personas que viven solas, pacientes con discapacidad física, pacientes ancianos) o pacientes que buscan minimizar el tiempo empleado en el tratamiento, se desarrolló una nueva formulación en forma de pulverización de este potente corticosteroide.

10 Según esto, una realización de la presente invención proporciona una formulación en forma de pulverización fácil de aplicar de propionato de clobetasol al 0,05% para resolver los problemas de cumplimiento terapéutico sin comprometer la eficacia requerida o dar como resultado efectos adversos significativos. La formulación en forma de pulverización de la invención en una realización preferida no es una espuma. En cambio, es una solución clara que se aplica a la piel como un líquido transparente o sustancialmente transparente que se deja sobre la piel o se frota suavemente en la piel.

15 En contraste con los efectos adversos esperados con el tratamiento prolongado con propionato de clobetasol en las formulaciones convencionales, el régimen de tratamiento con la formulación en forma de pulverización de la presente invención durante un período de 4 semanas incrementaba el beneficio clínico sin episodios adversos detectables excepto por una sensación que quemazón leve o moderada. Los beneficios clínicos incrementados incluyen recuperación y mejoría adicionales de la psoriasis. No se detectaron casos de telangiectasia, atrofia cutánea o supresión del eje HPA.

20 Se ha descubierto inesperadamente que el tratamiento de lesiones psoriásicas con la formulación en forma de pulverización de la invención proporciona resultados terapéuticos superiores a los obtenidos con una formulación tópica en forma de espuma de la técnica anterior, según se presentaba en Gottlieb et al. (Referencia 10). Los resultados terapéuticos después de dos semanas de tratamiento o después de cuatro semana de tratamiento según la presente invención proporcionan un alivio superior de los síntomas de la psoriasis que el que se puede obtener con formulaciones de la técnica anterior, incluyendo la formulación en forma de espuma que se presenta en Gottlieb et al.

25 Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición para el uso en un método para tratar la psoriasis, pulverizando sobre la piel con psoriasis diariamente, preferiblemente al menos dos veces al día, durante al menos 4 semanas una composición que contiene de 0,005% a 1% en peso de propionato de clobetasol. La composición que se pulveriza sobre la piel es una solución de propionato de clobetasol que no forma espuma, que proporciona un alivio eficaz de síntomas de psoriasis sin la problemática de los geles, las pomadas o las espumas.

30 La composición contiene de 0,005% a 1% en peso de propionato de clobetasol, más preferiblemente 0,05% en peso de propionato de clobetasol. Además, la composición contiene adicionalmente un tensioactivo aniónico y un excipiente. Si se desea, la composición puede contener compuestos activos adicionales. Uno de tales ejemplos es un agente antimicrobiano tal como ácido undecilénico. Preferiblemente, el tensioactivo aniónico es laurilsulfato sódico.

35 El excipiente es una mezcla que contiene un compuesto disolvente útil para formulaciones en forma de pulverización y un compuesto emoliente. Ejemplos no limitativos de compuestos disolventes adecuados son compuestos volátiles tales como alcohol (alcohol etílico), alcohol isopropílico, ciclometicona y acetona. Compuestos emolientes adecuados para el excipiente incluyen compuestos no volátiles tales como diversos ésteres de alcoholes monohidroxilados y ácidos grasos con una longitud de cadena de 8 a 22 y triglicéridos que son líquidos a temperatura ambiente. El compuesto disolvente preferido es alcohol y los compuestos emolientes preferidos son miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo, siendo el más preferido el miristato de isopropilo. Basada en el peso, la relación de compuesto disolvente a compuesto emoliente en el excipiente para el aerosol es de 5:1 a 1:5. Preferiblemente, la relación es de 3:1 a 1:3, y lo más preferiblemente la relación es de 1,5:1 a 1:1,5.

45 Una composición preferida de la presente invención contiene propionato de clobetasol, alcohol, miristato de isopropilo, un tensioactivo aniónico tal como laurilsulfato sódico, y opcionalmente un compuesto antimicrobiano tal como un compuesto antifúngico como ácido undecilénico. Más preferiblemente, la composición de la presente invención contiene 0,05% en peso de propionato de clobetasol, 49,25% en peso de etanol al 92,8%, 50,30% en peso de miristato de isopropilo, 0,1% en peso de laurilsulfato sódico y 0,3% en peso de ácido undecilénico.

50 A diferencia de las composiciones de la técnica anterior, tales como las divulgadas en la Patente de EE. UU. Nº 5.972.920, que contiene piritiona de cinc como un agente antipsoriásico activo, las composiciones de la invención, en una realización preferida, están libres de o sustancialmente libres de piritiona de cinc y preferiblemente están sustancialmente libres de cinc. Se ha descubierto inesperadamente que, incluso sin piritiona de cinc, la composición de la invención mantiene su eficacia para tratar la psoriasis y es bien tolerada.

55 El método preferido para tratar la psoriasis es pulverizar sobre la piel afectada de psoriasis una composición que contiene 0,05% en peso de propionato de clobetasol, 49,25% en peso de etanol al 92,8%; 50,30% en peso de miristato de isopropilo, 0,1% en peso de laurilsulfato sódico, y, si se desea, 0,3% en peso de ácido undecilénico.

5 La composición usada en el método para tratar la psoriasis se puede envasar en una botella equipada con un cierre de bomba de pulverización que puede ser accionado mecánicamente por un paciente para aplicar la composición a la piel afectada (pulverización de tipo bomba). Una realización de pulverización alternativa de esta invención es una pulverización de tipo aerosol de la composición en la que un bote o una botella de aerosol con un accionador se carga con un propelente. Una realización de aerosol preferida no limitativa se puede preparar con 95% de la composición y 5% del propelente. Una mezcla de propelentes preferida es 85% de isobuteno y 15% de propano.

10 Otros objetivos y particularidades de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada considerada junto con los dibujos adjuntos. Sin embargo, se entiende que los dibujos están diseñados solamente con propósitos ilustrativos y no como una definición de los límites de la invención, para los que se debe hacer referencia a las reivindicaciones anexas. Se debe entender además que los dibujos no están necesariamente dibujados a escala y que, a menos que se indique otra cosa, meramente pretenden ilustrar conceptualmente las estructuras y los procedimientos descritos en la presente.

Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1 es una gráfica del cambio desde el valor de referencia en la valoración global de la psoriasis en placas seleccionadas comparando una pulverización de la invención con una pulverización que contiene su vehículo solo.

20 La Figura 2 es un gráfico de barras que compara la determinación global de la psoriasis en placas seleccionadas en el valor de referencia y a las 4 semanas usando bien una pulverización de la invención o bien una pulverización que contiene su vehículo solo. En la semana 4 la diferencia en porcentaje de sujetos sin psoriasis o con psoriasis leve estaba significativamente a favor de la pulverización de propionato de clobetasol ($p < 0,001$). No había una diferencia estadísticamente significativa entre las lesiones seleccionadas en el valor de referencia.

La Figura 3 es una serie de gráficos que comparan (a) la descamación, (b) el eritema y (c) la elevación de las placas después del tratamiento con una pulverización que contiene su vehículo solo. Los resultados muestran una disminución desde el valor de referencia para signos de psoriasis de (a) descamación, (b) eritema y (c) elevación de las placas.

25 La Figura 4 es un gráfico de barras que compara el porcentaje de sujetos recuperados o casi recuperados después del tratamiento bien con una pulverización de la invención o bien una pulverización que contiene vehículo solo.

30 La Figura 5 es un gráfico de barras que compara el porcentaje de índice de éxito para aliviar signos y síntomas de psoriasis cuando se usa bien una pulverización de la invención o bien una pulverización de su vehículo durante 4 semanas seguido por 4 semanas sin tratamiento. El tratamiento con pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% daba como resultado un grado de éxito clínico significativamente superior ($p < 0,001$) en comparación con la pulverización de vehículo.

Descripción detallada de una realización preferida de la invención

Se realizaron dos estudios para evaluar la eficacia y la seguridad del propionato de clobetasol al 0,05% en la presente formulación en forma de pulverización en el tratamiento de la psoriasis en placas.

35 A. Primer estudio

Métodos

Diseño del estudio

- Estudio piloto monocéntrico, aleatorizado, con ocultación doble, controlado por vehículo, intraindividual, de cuatro semanas.

40 Selección de los sujetos

- Hombres o mujeres, de al menos 18 años de edad con dos placas psoriásicas distribuidas bilateralmente de tamaño equivalente, cada una entre 5 cm^2 y 100 cm^2 .
- Los sujetos tienen una valoración global de la intensidad de las placas mayor de o igual a 5 en una escala de 0 (sin evidencia de enfermedad) a 8 (elevación de las placas global muy intensa, descamación y/o eritema de la placa seleccionada).

45

Tratamientos

- Las áreas seleccionadas se distribuyeron aleatoriamente en una relación 1:1 para recibir bien pulverización de propionato de clobetasol o bien pulverización de su vehículo
- La medicación se aplicó dos veces al día durante 4 semanas a las lesiones seleccionadas.

Determinaciones de la eficacia y la seguridad

- Se obtuvo en todas las visitas una valoración global de la intensidad de las placas seleccionadas;
 - El éxito del tratamiento se evaluó a la semana 4 y se definió como el porcentaje de sujetos con una valoración global de la intensidad de las placas seleccionadas de 0 o 1;
- 5
- Se obtuvieron en todas las visitas valoraciones de la descamación, el eritema y la elevación de las placas en una escala de 0 (nada) a 4 (intensa/muy intensa)
 - Se presentaron efectos adversos en todo el estudio.

Resultados

Sujetos estudiados

- 10
- Se incluyeron en el estudio veintisiete sujetos con psoriasis en placas. Se proporcionan datos demográficos en la Tabla 1;
 - Un total de 25 sujetos completaba el estudio: 2 sujetos se retiraron por razones administrativas.

Eficacia

- 15
- Los resultados para la disminución de la valoración media a la semana 4 de la intensidad global de las placas seleccionadas eran estadísticamente significativos ($p < 0,001$) a favor de la pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% (cambio de -4,96 en la valoración de la intensidad) con relación a su vehículo (cambio de -0,96 en la valoración de la intensidad); (Figura 1).

Después de 4 semanas de tratamiento, el éxito era estadísticamente significativo ($p < 0,001$) a favor de la pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% (100%) con relación al vehículo (28%); (Figura 2) .

- 20
- Adicionalmente, la disminución de la valoración media en todas las visitas desde el valor de referencia para los signos y los síntomas era significativa a favor ($p < 0,001$) de la pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% desde la semana 1 en adelante (Figura 3).

Había un efecto significativo del tratamiento dentro de cada sujeto ($p < 0,001$) con una diferencia media en las valoraciones de 4,08 a favor de la pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% frente a su vehículo.

- 25
- Seguridad

De los 21 episodios adversos presentados por 14 sujetos, sólo un episodio adverso local (quemazón leve de la lesión seleccionada) se consideraba probablemente relacionado con la medicación del estudio.

No se presentaba ningún caso de atrofia cutánea o telangiectasia.

No se producían episodios adversos intensos durante el curso del estudio.

- 30
- Conclusión

La pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% era eficaz para reducir la intensidad de psoriasis en placas seleccionadas, descamación, eritema y elevación de las placas tan pronto como en la semana 1 en comparación con el vehículo. Por otra parte, la pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% era bien tolerada por los sujetos que participaban en este estudio clínico.

- 35

Tabla 1. Demografía de los sujetos

Número	27
Edad	
Media ± DE	51,59 ± 12,76
Intervalo	21,0-75,0
Género	
Hombres	18 (67%)
Mujeres	9 (33%)
Raza	
Blanca	23 (85%)
Negra	1 (4%)
Hispana/Latina	2 (7%)
Otras	1 (4%)

B. Segundo estudio

Objetivo

- 5 Comparar la eficacia y la seguridad de la pulverización de propionato de clobetasol con su vehículo en el mayor número de pacientes con psoriasis de tipo en placas de moderada a intensa. La formulación en forma de pulverización contiene propionato de clobetasol: 0,05% p/p, alcohol (etanol al 92,8% p/p): 49,25% p/p, miristato de isopropilo: 50,30% (p/p), laurilsulfato sódico: 0,1% (p/p) y ácido undecilénico: 0,3%.

Métodos

10 Diseño del estudio

Estudio comparativo multicéntrico, aleatorizado, con ocultación doble, controlado por vehículo, de grupos paralelos, de cuatro semanas.

Selección de sujetos

- 15 Hombres o mujeres, de al menos 18 años de edad, que presentan una zona de psoriasis en placas de al menos 2% de la superficie del cuerpo (excluyendo la cara, el cuero cabelludo, las ingles, las axilas y otras zonas intertriginosas).

Los sujetos exhibían una valoración global de la intensidad de las placas seleccionadas (suma de la elevación de placas, la descamación y el eritema) de al menos 3 en una escala que variaba de 0 = ninguna a 4 = intensa/muy intensa.

20 Tratamientos

Los sujetos adecuados se distribuyeron aleatoriamente en una relación 1:1 para recibir bien pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% o bien pulverización de su vehículo.

La medicación se debía aplicar dos veces al día durante 4 semanas a las lesiones seleccionadas;

La fase de tratamiento fue seguida por un seguimiento sin tratamiento de 4 semanas.

25 Determinaciones de la eficacia y la seguridad

- Índice de éxito de la valoración global de la enfermedad (valoraciones para todos los signos de psoriasis). El éxito se definió como un grado de 2 o menos en una escala de 0 a 4 (0 = recuperado a 4 = intenso/muy intenso) a la semana 1 y 2 y como un grado de 1 o menos a la semana 4 y 8;

- 30 • Los signos de psoriasis (descamación, eritema, elevación de placas) y prurito se valoraron en una escala de 0 a 4 en todas las visitas.

- Valoraciones del éxito del tratamiento de signos y síntomas, definidos como un grado de 1 o menos;
- Efectos adversos presentados en todo el estudio. Episodios adversos locales esperados incluían atrofia cutánea, telangiectasia, quemazón/escozor y foliculitis.
- Se observaba la evaluación clínica de la supresión del eje HPA en cada visita del estudio. Los sujetos fueron preguntados directamente acerca de signos y síntomas clínicos de supresión suprarrenal.

Las evaluaciones del estudio tuvieron lugar en la semana 1, 2, 4 y 8.

Resultados

Sujetos estudiados

- Un total de 120 sujetos completaba el estudio
- Se proporcionan datos demográficos en la Tabla 2;

Determinaciones de la eficacia

Al final del tratamiento

- Un total de 81% de los sujetos del grupo de la pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% se consideraba un éxito del tratamiento (valoración de 0 o 1 en la escala de 4 puntos) en comparación con 2% de los sujetos del grupo de tratamiento con vehículo. Esta diferencia era estadísticamente significativa ($p < 0,001$, Figura 4). Los sujetos que estaban recuperados o casi recuperados con pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% se incrementaban en 75% desde 28 de 60 sujetos en la semana 2 hasta 49 de 60 sujetos en la semana 4 de tratamiento. Las dos semanas adicionales de terapia desde la semana 2 a la semana 4 daban como resultados 18 sujetos con recuperación completa de la enfermedad en comparación con sujetos no recuperados en ese grupo en la semana 2;

○ Los índices de éxito (Figura 5) para la descamación (82%), el eritema (83%), la elevación de placas (85%) y el prurito (85%) estaban significativamente a favor de la pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% en comparación con la pulverización de vehículo (7%, 17%, 10% y 32%, respectivamente; $p < 0,001$);

Al final de 4 semanas de seguimiento libre de tratamiento

- La evaluación de la intensidad global de la enfermedad demostraba una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) para sujetos considerados éxito de tratamiento entre el 59% de los sujetos (34 de 58) en el grupo de la pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% y el 8% de sujetos tratados con la pulverización de vehículo (Figura 4);
- Los índices de éxito de la descamación (57%), el eritema (52%), la elevación de placas (59%) y el prurito (72%) estaban significativamente a favor de la pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% ($p < 0,001$; Figura 5).

Evaluaciones de seguridad

- No se presentaban episodios adversos intensos durante el estudio;
- Las valoraciones de episodios adversos eran similares en ambos grupos;
- El episodio adverso más frecuente relacionado con el tratamiento presentado en cada grupo de tratamiento era la quemazón, presentada lo más frecuentemente como de intensidad leve a moderada;
- No se presentaban casos de telangiectasia o atrofia cutánea con la pulverización de propionato de clobetasol;
- No había supresión del eje HPA clínicamente detectable.

40 Conclusión

- El incremento del período de tratamiento de 2 a 4 semanas incrementaba el beneficio clínico con recuperación y mejora de la enfermedad adicionales sin cambio sustancial en el perfil de seguridad.
- La pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% aplicada durante 4 semanas mostraba un mejor perfil de eficacia que otras formulaciones de propionato de clobetasol disponibles aplicadas a lo largo del mismo período de tratamiento^{8,9};
- El índice de éxito de la pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% a las 8 semanas confirma una

respuesta clínica duradera e inesperadamente no había efecto rebote;

- La pulverización de propionato de clobetasol al 0,05% es segura y se tolera bien;

Tabla 2. Demografía de los sujetos

	Pulverización de Propionato de Clobetasol al 0,05%	Pulverización de Vehículo
Number of Sujetos	60	60
Edad (Años)		
Media ± DE	46,17±13,26	45,90±13,37
Intervalo	18,0-81,0	18,0-77,0
Género		
Hombres	31 (52%)	37 (62%)
Mujeres	29 (48%)	23 (38%)
Raza		
Blanca	50 (83%)	53 (88%)
No Blanca	10 (17%)	7 (12%)
Negra	3 (5%)	1 (2 %)
Asiática/Islas del Pacífico	2 (3%)	1 (2%)
Hispana/Latina	4 (7%)	4 (7%)
Americana/Nativa de Alaska	1 (2%)	0 (0%)
Otras	0 (0%)	1 (2%)

- 5 La presente invención proporciona varias ventajas inesperadas sobre composiciones de la técnica anterior que contienen clobetasol y el uso de tales composiciones de la técnica anterior para tratar enfermedades tópicas tales como psoriasis. La presente composición de la invención proporciona una terapia eficaz para tales enfermedades tópicas que se obtiene más rápidamente que con los métodos y las composiciones que contienen propionato de clobetasol de la técnica anterior. El método y la composición presentes también proporcionan un grado de eficacia superior que el obtenido con métodos y composiciones que contienen propionato de clobetasol de la técnica anterior. El método y la composición presentes también proporcionan una durabilidad de tratamiento incrementada con poco o sin efecto rebote. Así, cuando se utiliza la presente invención, existe menos inversión hasta un estado de enfermedad al interrumpir el tratamiento del que se produce con métodos y composiciones de propionato de clobetasol conocidos actualmente. Existe poca o ninguna exacerbación de la enfermedad después de la interrupción de la terapia con la presente invención en comparación con la que se produce después de la interrupción de la terapia con métodos y composiciones de propionato de clobetasol conocidos actualmente.
- 10
- 15

Referencias

1. Rapp SR, Exum ML, Reboussin DM, et al. The physical, psychological and social impact of psoriasis. *J Health Psychol* 1997;2: 525-537.
2. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin*. 1996;14:485-496.
3. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr Reboussin DM. Psoriasis causes much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3 Pt 1):401-410.
4. Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, Krueger GG, Menter A, Koo J, Feldman SR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol*. 2002;41(5):269-274.
5. Rapp SR, Feldman SR, Fleischer Jr AB, Reboussin DM, Exum ML. Health related quality of life in psoriasis: A biopsychosocial model and measures. In Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson R, eds. *Care Management of Skin Diseases: Life Quality and economic Impact*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1998;125-145.
6. Arruda LH, De Moraes AP. The impact of psoriasis on quality of life. *Br J Dermatol*. 2001;144 Suppl 58:33-36.
7. Amin S., Cornell R., Soughton R., Maibach H. In *Psoriasis, Third Edition* Ed. Marcel Dekker, 1998;453-467.
8. Jorizzo JL, Magee K, Stewart DM, et al. Clobetasol propionate emollient 0.05%: Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis safety and four -week clinical efficacy results in plaque-type psoriasis. *Cutis*. 1997; 60: 55-60.

9. Goldberg B, Hartdegen R, Presbury D, Smith EH, et al. A double blind, multicentre comparison of 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.05% clobetasol propionate ointment in patients with chronic, localized plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1991; 25: 1145-1148.
10. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC, The efficacy and tolerability of Clobetasol Propionate Foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. J. Cutaneous Med and Surg. 2003; 7(3):185-192.

Así, aunque se han mostrado y descrito y apuntado nuevas particularidades fundamentales de la invención según se aplican a una realización preferida de la misma, se entenderá que diversas omisiones y sustituciones y cambios en la forma y los detalles de los dispositivos ilustrados, y en su funcionamiento, pueden ser realizados por los expertos en la técnica sin apartarse de la invención reivindicada. Por ejemplo, se pretende expresamente que todas las combinaciones de esos elementos y/o etapas del método que cumplan sustancialmente la misma función sustancialmente del mismo modo para alcanzar los mismos resultados estén dentro del alcance de la invención reivindicada. Por otra parte, se debe entender que las estructuras y/o los elementos y/o las etapas del método mostrados y/o descritos en relación con cualquier forma o realización divulgada de la invención se pueden incorporar en cualquier otra forma o realización divulgada o descrita o sugerida como cuestión general de elección del diseño. Por lo tanto, la intención es limitarse solamente a lo indicado por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende propionato de clobetasol, un compuesto disolvente y un emoliente, en donde la composición comprende 0,05% en peso de propionato de clobetasol, para el uso en un método para tratar a una persona que sufre lesiones psoriásicas que afectan a al menos 2% de la superficie del cuerpo de la persona pulverizando la composición sobre las lesiones psoriásicas diariamente durante al menos 4 semanas.
2. La composición para el uso en un método según la reivindicación 1, en donde la composición está libre de piritiona de cinc.
3. La composición para el uso en un método según la reivindicación 1 o 2, en donde la composición se pulveriza dos veces al día durante al menos cuatro semanas.
- 10 4. La composición para el uso en un método según cualquier reivindicación precedente, en donde el compuesto disolvente es alcohol etílico.
5. La composición para el uso en un método según cualquier reivindicación precedente, en donde el emoliente es miristato de isopropilo.
- 15 6. La composición para el uso en un método según cualquier reivindicación precedente, en donde la composición comprende alcohol, miristato de isopropilo y laurilsulfato sódico.
7. La composición para el uso en un método según cualquier reivindicación precedente, en donde el excipiente comprende un compuesto disolvente y un compuesto emoliente en una relación basada en peso de entre 5:1 y 1:5.
8. La composición para el uso en un método según la reivindicación 7, en donde la relación está preferiblemente entre 3:1 y 1:3.
- 20 9. La composición para el uso en un método según cualquier reivindicación precedente, en donde la composición, después de la pulverización sobre la piel, se deja sobre la piel o se frota en la piel.
10. La composición para el uso en un método según cualquier reivindicación precedente, en donde la composición es una solución que no forma espuma.
- 25 11. La composición para el uso en un método según cualquier reivindicación precedente, en donde la composición comprende un tensioactivo aniónico.
12. La composición para el uso en un método según cualquier reivindicación precedente, que comprende 0,05% en peso de propionato de clobetasol, 49,25% en peso de etanol al 92,8%, 50,30% en peso de miristato de isopropilo y 0,1% en peso de laurilsulfato sódico.
- 30 13. La composición para el uso en un método según cualquier reivindicación precedente, en donde el método no provoca una supresión del eje HPA clínicamente detectable significativa.

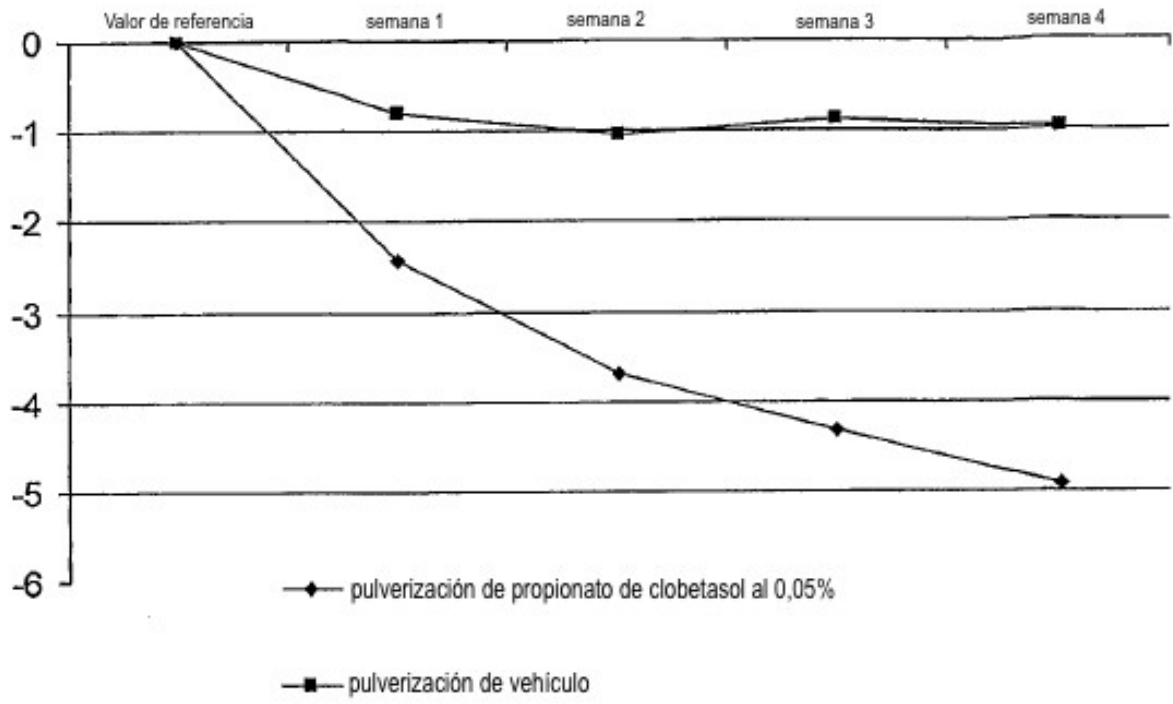


Figura 1

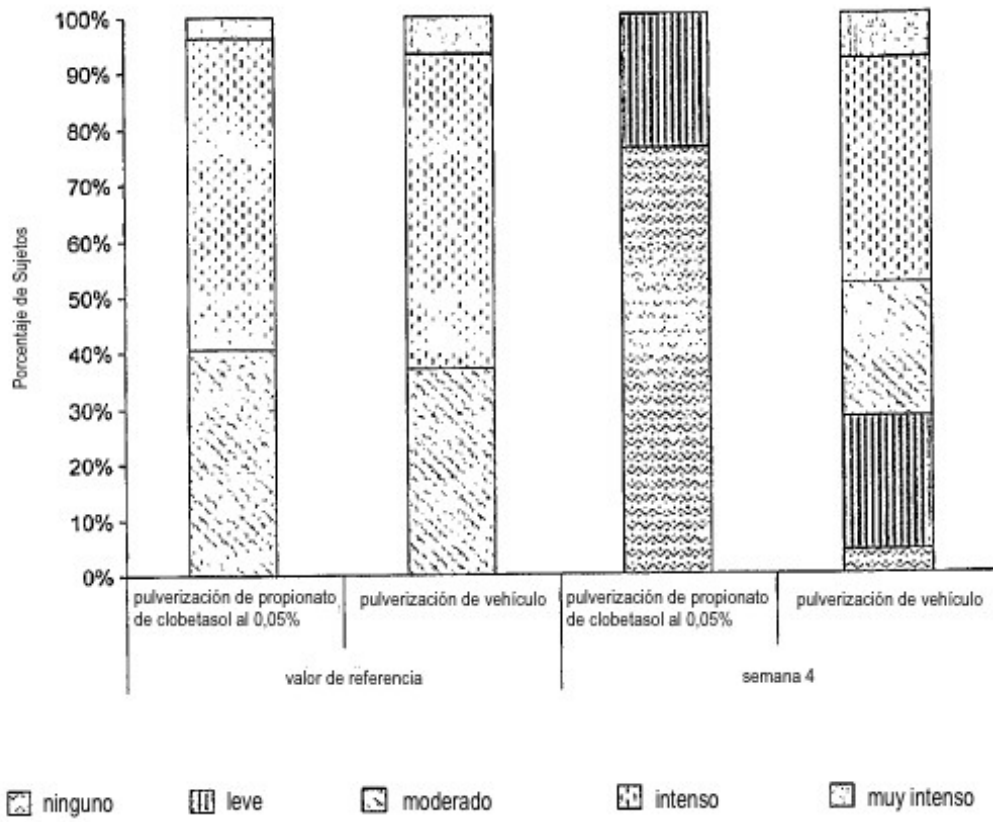
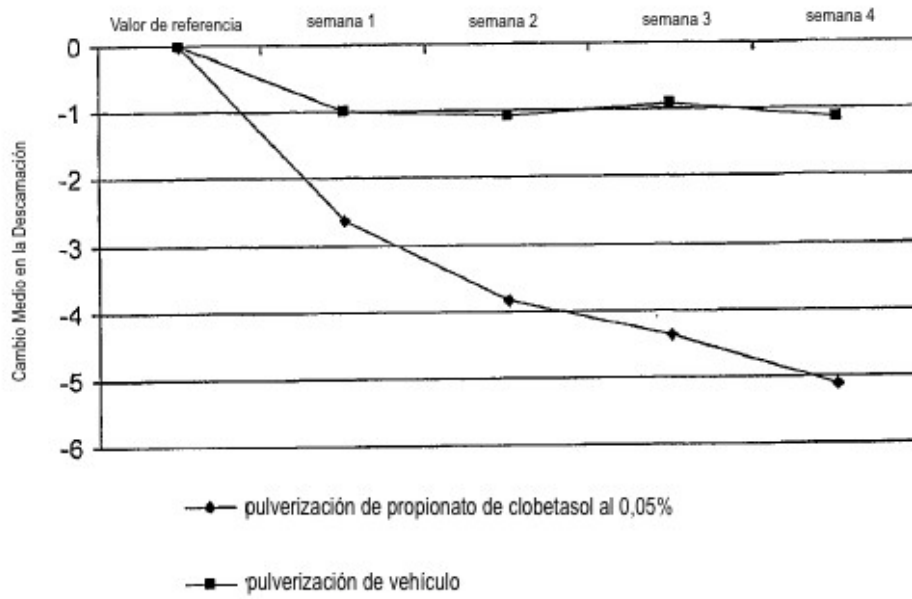


Figura 2

A.



B.

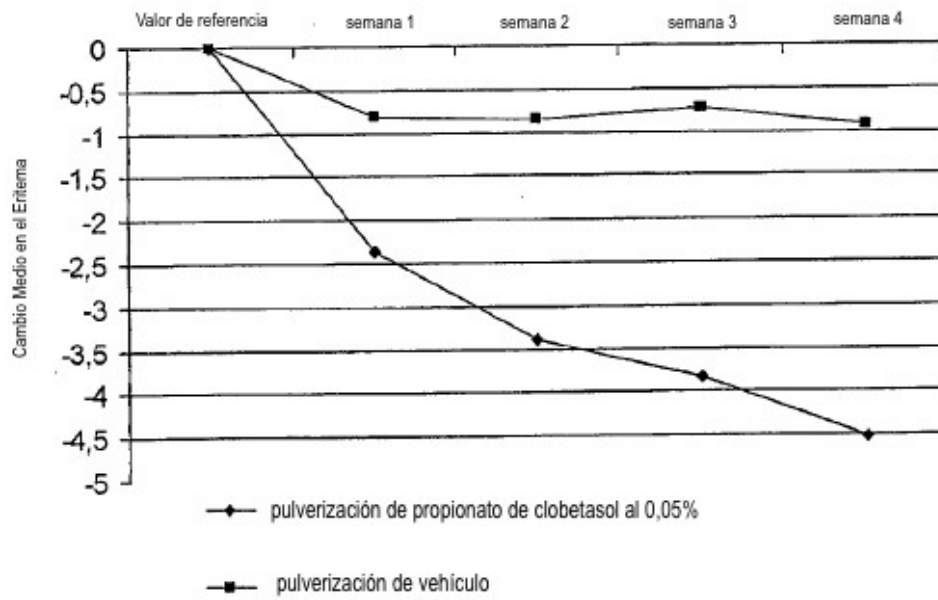


Figura 3

C.

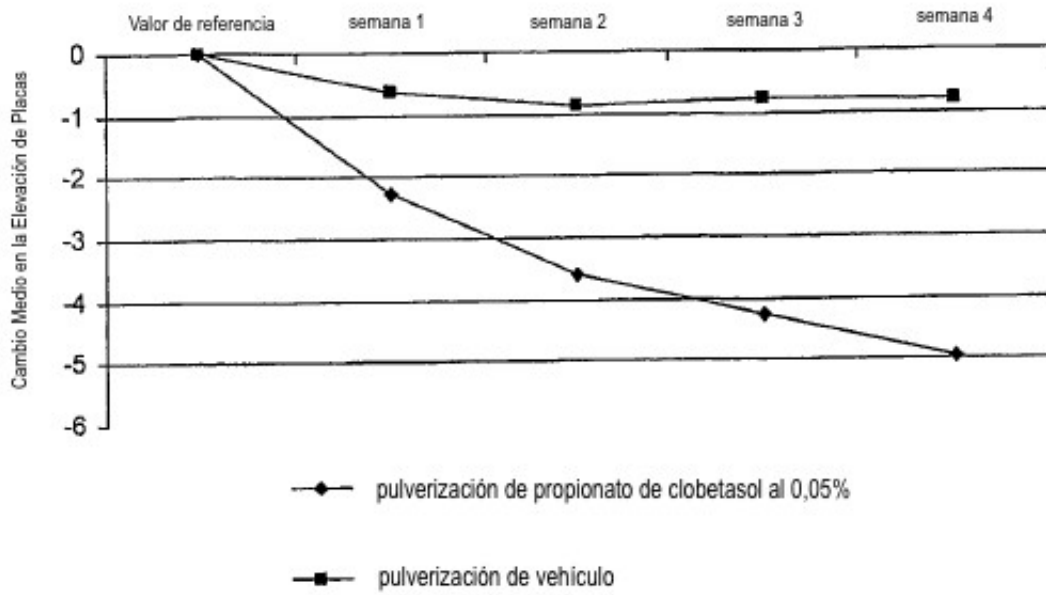


Figura 3 (continuación)

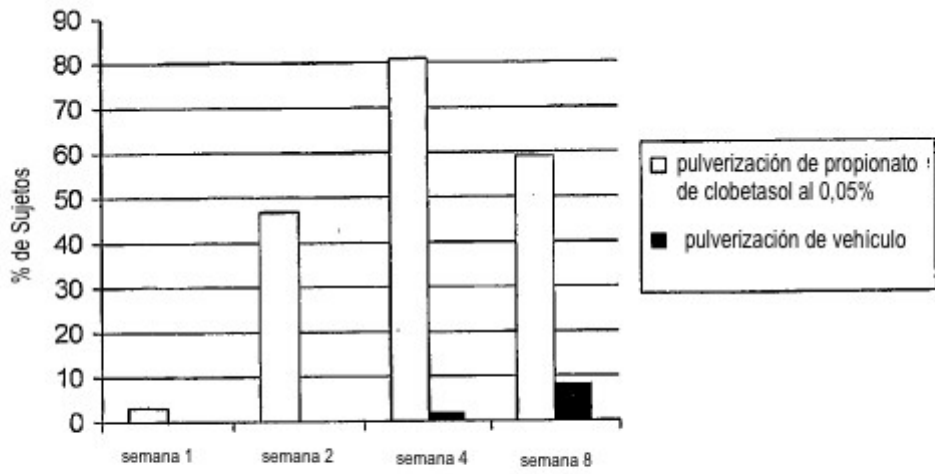


Figura 4

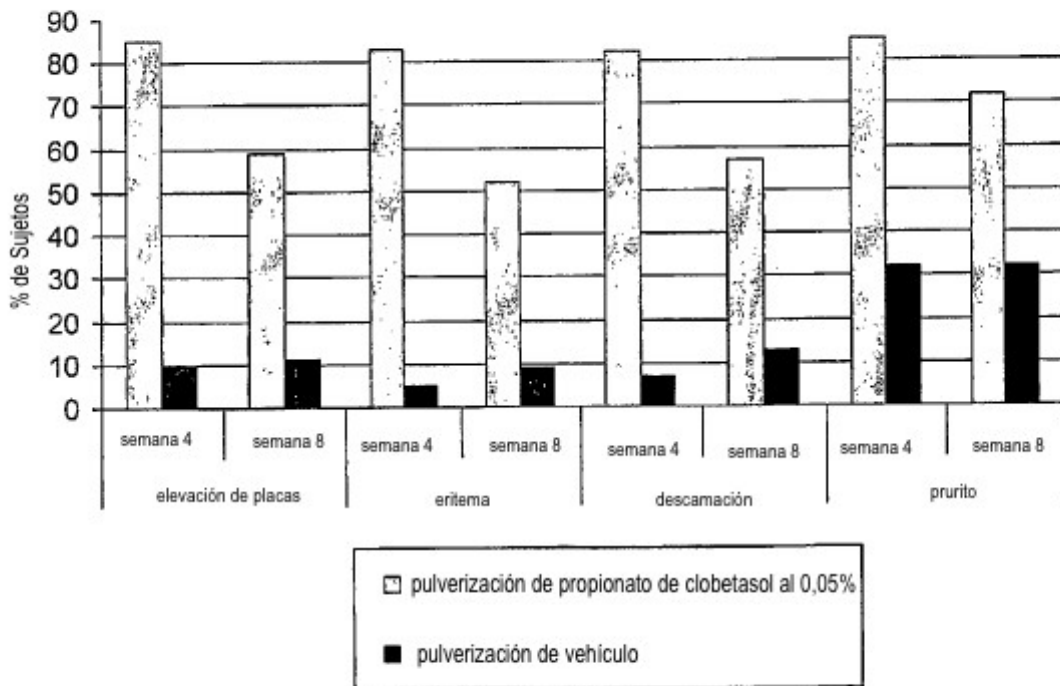


Figura 5