

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 854**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2012 E 12720127 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2704687**

54 Título: **Una formulación tópica que comprende un corticosteroide como ingrediente activo**

30 Prioridad:

04.05.2011 EP 11164815

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

16.09.2015

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT

72 Inventor/es:

CRISCIONE, SALVATORE

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 545 854 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 formulación tópica que comprende un corticosteroide como ingrediente activo

5 La presente invención se relaciona con el uso de una formulación en forma de suspensión acuosa de partículas de fármaco de un corticosteroide para la administración tópica para la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad dermatológica tales como dermatitis atópica, acné y psoriasis.

10 La presente invención proporciona además procesos para preparar dichas formulaciones y métodos de administración de las composiciones sobre la piel, en forma de aerosoles.

Antecedentes de la invención

15 En los humanos la piel es el órgano más grande del sistema tegumentario, es decir, el sistema que protege el cuerpo contra el daño. Se elabora de tres capas principales, es decir: i) la epidermis que es la capa más superficial de la piel, y se constituye principalmente de células queratinocitos; ii) la dermis, que es la capa intermedia constituida de colágeno, fibras elásticas, y matriz extrafibrilar; y iii) el tejido subcutáneo que es una capa profunda de grasa subyacente a la fascia.

20 Existen muchas afecciones o enfermedades que pueden afectar a la piel conocidas colectivamente como dermatitis o dermatosis.

25 Los síntomas de la dermatitis varían con todas las diferentes formas de la afección. Que van desde erupciones de la piel hasta erupciones con protuberancias o que incluyen ampollas.

30 La prevención o tratamiento de estados de la enfermedad o afecciones de la piel ha usado tradicionalmente sistemas de suministro local simples. Particularmente, los corticosteroides tópicos, tales como betametasona 17-valerato, dipropionato de betametasona y dipropionato de beclometasona, se usan ampliamente como ingredientes activos principalmente debido a sus acciones antiinflamatorias, antipruríticas y vasoconstrictoras.

35 Los productos actuales que contienen corticosteroides están disponibles principalmente como espumas en aerosol, cremas, geles, lociones, champús o ungüentos que se suministran en tubos o botellas y aplican manualmente a un área afectada de la piel (puntas de los dedos).

40 Muchas formulaciones tales como cremas, lociones o ungüentos son grasientas, y por lo tanto son desagradables de aplicar en grandes áreas de la piel. Además, también se observa ineficacia de dichas formulaciones, ya que son generalmente demasiado viscosas para permitir la penetración eficaz del agente activo en la epidermis. Adicionalmente, algunas bases de crema y ungüento convencionales son irritantes a la piel, particularmente durante la exposición prolongada que frecuentemente se requiere para la eficacia, y la fluidez de las lociones frecuentemente hace la aplicación física difícil de controlar sobre un área deseada. Además, es necesario frotar tales formulaciones en el sitio objetivo para mejorar la penetración del agente activo en la epidermis, una acción que a su vez produce irritación. Además, una sensibilización por los componentes de la formulación a agentes ambientales (por ejemplo, rayos UV) siempre tiene que ser tomado en cuenta.

45 Las formulaciones en forma de formulaciones de aerosol presurizado (basado en propelente) contienen frecuentemente etanol y por lo tanto sufren de los efectos adversos bien conocidos del etanol, es decir, irritación. Además, dichas formulaciones tienen la desventaja del costo relativamente alto, debido a principalmente la construcción de los contenedores y válvulas dosificadoras. Otras formulaciones contienen otros vehículos o disolventes irritantes tales como propilenglicol, y por lo tanto, tales formulaciones no promueven el cumplimiento del paciente.

50 Varias formulaciones que causan la formación de espuma sustancial tras atomizar sobre la piel están además disponibles, lo que es altamente indeseable para un paciente que usa tales preparaciones por razones estéticas.

55 Además, cabe destacar que en muchas enfermedades de la piel el proceso de queratinización se altera resultando en una pérdida aumentada de agua transepidérmica. Una consecuencia de esto puede ser la pobre estructura de la piel que conduce a la infección bacteriana, penetración de los alérgenos o materiales tóxicos, así como pérdida aumentada de agua exacerbando además la enfermedad.

60 Para superar este problema, una barrera ocluyente constituida por una película de plástico frecuentemente se aplica a la piel durante la aplicación para mejorar la retención de la humedad. Una película comúnmente usada se compone de un copolímero de cloruro de polivinilideno (PVDC). Esta forma de la oclusión de la superficie de la piel, sin embargo, es difícil de administrar y contraindicado en ciertas enfermedades de la piel tales como psoriasis

Alternativamente, a veces se añaden agentes de hidratación pero algunos de estos excipientes pueden ser irritantes y

no bien tolerados tanto como que algunos de la formulación relevante además pueden contener agentes calmantes que previenen la irritación tales como aloe, té verde, manzanilla, raíz de regaliz, o alantoína.

5 Una desventaja adicional de las formulaciones convencionales es que sus agentes activos actúan durante un corto período de tiempo y no logran eficazmente el estrato de la dermis más profundo sino sólo penetran en la epidermis superficial.

10 Así requiere la reaplicación frecuente, proporcionando de ese modo un impacto negativo en el cumplimiento del tratamiento y la calidad de vida del paciente, con frecuencia un aumento de la deserción debido a la falta de cumplimiento.

Además, la presencia de altos niveles de corticosteroides en la epidermis superficial puede causar efectos no deseados tal como adelgazamiento de la piel (atrofia), que a veces resulta en el estiraje antiestético permanente (estrías).

15 En resumen, las desventajas de las formulaciones tópicas basadas en corticosteroide varían, en que frecuentemente pueden irritar la piel normal, llevar mucho tiempo y difícil de aplicar, no se puede usar durante largos períodos, pueden manchar la ropa, y/o tienen un olor desagradable.

20 Como resultado, a veces es difícil para las personas mantener aplicaciones regulares de estos medicamentos.

Por otra parte, la retirada repentina de corticosteroides puede causar una recurrencia agresiva de la enfermedad. Esto se conoce como "rebote" de la afección.

25 Sigue siendo, por lo tanto, una necesidad insatisfecha de formulaciones tópicas mejoradas conformes al paciente, que son eficaces en el tratamiento de los trastornos de la piel.

Las formulaciones tópicas libres de algunas de las desventajas antes mencionadas se describen en WO 2011/026076.

30 Sin embargo, su enseñanza se dirige sustancialmente a la preparación de emulsión de aceite-en-agua en donde el corticosteroide, siendo hidrofóbico, se puede disolver en la fase oleosa, haciéndolo más propenso para la absorción.

35 Adicionalmente, para favorecer la penetración del ingrediente activo en la dermis y por lo tanto su eficacia, en las formulaciones de WO 2011/026076, se añaden cantidades significativas de agentes surfactantes y potenciadores de la penetración.

Ambas dichas características pueden contribuir a aumentar significativamente la penetración del agente activo no sólo en la dermis, sino además en el tejido subcutáneo, lo que a su vez puede dar lugar a una absorción aumentada en el torrente sanguíneo.

40 Por otra parte, se conoce que los efectos secundarios de los corticosteroides ocurren principalmente a nivel sistémico, y que los niños particularmente, tienen un mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos. Tales efectos son dependientes de la dosis en el tópico, así como los niveles sistémicos. Significa que, como un acuerdo terapéutico general, el esquema de dosificación óptima es la que, con la dosis mínima, aún proporciona eficacia (en su mayoría alivio de los síntomas).

45 Además, se conoce que la alta cantidad de ciertos agentes surfactantes puede ser irritante debido a su capacidad de secuestrar lípidos, que son componentes importantes de la barrera de la piel protectora hidrofóbica al agua.

50 US 5,158,761 describe las composiciones tópicas que comprenden dipropionato de beclometasona suspendido en agua, polisorbato 80, glicerina y polímero de carboxivinilo. Dichas composiciones tienden a separarse en dos fases dentro de unos pocos minutos a partir de la preparación y no se acumulan preferentemente en la dermis en vez de en la epidermis, como se puede desear.

55 Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación para la administración tópica para el uso para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad de la piel, dicha formulación, que se tolera bien, que tiene una actividad hidratante de alto nivel y se caracteriza por una penetración eficaz del agente terapéutico en la dermis sin ninguna absorción sistémica significativa.

Resumen de la invención

60 En un primer aspecto, la presente invención se dirige a una formulación farmacéutica libre de propelente para la administración tópica que comprende partículas micronizadas de dipropionato de beclometasona (BDP) como ingrediente activo suspendido en una fase acuosa para el uso para la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad dermatológica, dicha fase acuosa consistente de un agente emulsionante seleccionado de la clase de los polisorbatos en una cantidad comprendida entre 0,1 y 0,3% p/v, un azúcar o un alcohol de azúcar como agente de tonicidad en una

cantidad comprendida entre 5,0 y 5,2% p/v, una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio como agente espesante en una cantidad comprendida entre 0,5 y 1,0% p/v, uno o más conservantes, y agua hasta 100%.

5 En una segunda modalidad, la invención se refiere a la formulación descrita en la presente descripción llenada en un dispositivo para su suministro tópico en la forma de un aerosol.

En una tercera modalidad, la invención se refiere al uso de la formulación mencionada anteriormente en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades de la piel.

10 En una cuarta modalidad, la invención se refiere a un método para prevenir y/o tratar enfermedades de la piel, que comprende la administración tópica a un paciente de una cantidad eficaz de la formulación antes mencionada.

Definiciones

15 Los términos " fármaco activo", "ingrediente activo", "activo" y "sustancia activa", "compuesto activo" y "agente terapéutico" se usan como sinónimos.

20 El término "corticosteroides" se refiere a la clase de ingredientes activos que tienen un sistema de anillo ciclopentanoperhidrofenantreno hidrogenado dotado de una actividad antiinflamatoria.

El término "dipropionato de beclometasona" se refiere al compuesto químico (8*S*,9*R*,10*S*,11*S*,13*S*,14*S*,16*S*,17*R*)-9-cloro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-17-[2-(propioniloxi)acetil]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3*H*-ciclopenta[*a*] fenantreno-17-il propionato.

25 El término "libre de propelente" indica que la formulación no se suministra en mezcla con cualquiera de los propelentes de aerosol usados comúnmente, tales como los hidrofluorocarbonos, hidrocarburos, gases comprimidos, y similares.

30 El término "aerosol" significa dispersar la formulación como una masa o chorro de gotitas a partir de un dispositivo dispensador adecuado.

"Dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de ingrediente activo administrado en un momento atomizando sobre cada accionamiento individual (disparo) del dispositivo.

35 El término "conservante" se refiere a cualquier sustancia química natural o sintética añadida para prevenir la descomposición por el crecimiento microbiano o por cambios químicos indeseables.

40 En la presente solicitud, el tamaño de partícula se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico conocido como diámetro volumétrico por difracción de la radiación láser. El diámetro volumétrico (VD) se relaciona con el diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas). La distribución del tamaño de partícula se describe por lo general por: i) el diámetro volumétrico medio (VMD) que se corresponde con el diámetro del 50 por ciento en volumen de las partículas [d(v,0,5)], y ii) el VD (MD) en micra de 10% y 90% de las partículas [d(v,0,1) y d(v,0,9)].

45 El término "químico estable" se refiere a la estabilidad del agente activo en la formulación, en donde los cambios en los valores de ensayo del fármaco y/o el contenido de impurezas son menos de aproximadamente 10%, preferentemente menos de 5%, durante el almacenamiento a 25°C y 60 % de humedad relativa (RH), o 40°C y 75% de RH, para duraciones tales como 3, 6, 12, 18, o 24 meses.

50 En el contexto de las formulaciones en suspensión, la expresión "físicamente estable" se refiere a formulaciones que no exhiben sustancialmente crecimiento en el tamaño de partícula o cambio en la morfología de cristal del ingrediente activo durante un período prolongado, son fácilmente redispersables, y tras la redispersión, no flocculan tan rápidamente como para prevenir la repetición de la dosificación del ingrediente activo.

55 El término "enfermedad dermatológica" incluye afecciones o enfermedades que puedan afectar a la piel conocidas colectivamente como dermatitis o dermatosis.

El término "profilaxis" significa un enfoque para reducir el riesgo de aparición de una enfermedad o una afección fastidiosa.

60 El término "tratamiento" significa un enfoque para obtener resultados deseados o beneficiosos, que incluyen los resultados clínicos. Los resultados clínicos deseados o beneficiosos incluyen, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado de la enfermedad (es decir, no empeora), prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o enlentecimiento del progreso de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable.

65

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la invención, la formulación farmacéutica libre de propelente se utiliza para la administración tópica y se acciona suministrando la dosis terapéuticamente eficaz como un aerosol directamente sobre la parte afectada de la piel.

El ingrediente activo es dipropionato de beclometasona que está presente como partículas micronizadas suspendidas en una fase acuosa. Dicho corticoide resultó ser muy bien tolerado por la piel.

Preferentemente el dipropionato de beclometasona (BDP) es cristalino y puede estar presente en su forma anhidro o en su forma de monohidrato.

En una modalidad particular BDP cristalina está presente como forma anhidro, mientras que en otra modalidad particular, BDP está presente como forma de monohidrato.

Entre otras cosas, las dos formas se distinguen comúnmente por su patrón de difracción de rayos X en polvo.

Ventajosamente, al menos 99% de las partículas en suspensión del ingrediente activo tienen un diámetro volumétrico igual o menos de 20 micra, al menos 90% de dichas partículas $[d(v,0,9)]$ tienen un diámetro volumétrico igual o inferior de 10 micra, y al menos 50% de dichas partículas $[d(v,0,5)]$ tienen un diámetro volumétrico igual o menos de 6 micra, preferentemente menos de 5 micra.

El tamaño de partícula de la sustancia activa se determina midiendo el diámetro de la esfera equivalente característico, conocido como diámetro volumétrico, por difracción de la radiación láser, preferentemente usando un aparato Malvern disponible de Malvern Instruments Ltd.

El ingrediente activo está presente favorablemente en una cantidad comprendida entre 0,01 y 0,1% p/v, favorablemente entre 0,015 y 0,080% p/v, tal como para suministrar una dosis terapéuticamente eficaz de dipropionato de beclometasona comprendida entre 25 y 100 μg por activación. La cantidad está comprendida preferentemente entre 0,0385 y 0,077% p/v.

En una modalidad preferida, la dosis terapéuticamente eficaz puede ser 50 μg por activación, mientras que en otra modalidad preferida puede ser 100 μg por activación.

En una modalidad adicional, la dosis puede ser de 25 μg por activación.

La formulación está libre de etanol, propilenglicol y de cualesquiera otros disolventes irritantes. Además está libre de agentes calmantes usados comúnmente para prevenir la irritación tales como aloe, té verde, manzanilla, raíz de regaliz o alantoína.

La fase acuosa de la formulación consiste de agua, preferentemente agua purificada, en la que se disuelven o suspenden:

i) un agente emulsionante seleccionado de la clase de los polisorbatos, en una cantidad comprendida entre 0,1 y 0,3% p/v, preferentemente entre 0,1 y 0,2% p/v, con mayor preferencia en una cantidad de 0,1% p/v. Los polisorbatos son una clase de emulsionantes no iónicos, disponibles comercialmente bajo la marca comercial de Tween[™] o Span[™], que se derivan de sorbitán PEGilado esterificado con ácidos grasos. Favorablemente, dicho agente es polisorbato 20 o polisorbato 80, En una modalidad preferida, dicho agente es polisorbato 20.

ii) un azúcar o un alcohol de azúcar, como agente de tonicidad, en una cantidad comprendida entre 5,0 y 5,2% p/v, preferentemente de 5,1 p/v. Favorablemente el agente de tonicidad se selecciona del grupo consistente de monohidrato de glucosa, manitol, sorbitol y xilitol, preferentemente es monohidrato de glucosa, además conocido en las Farmacopeas como dextrosa.

iii) una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio como agente espesante en una cantidad comprendida entre 0,5 y 1,0%, preferentemente de 0,8% p/v, y

iv) uno o más conservantes.

La mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio es un artículo comercial, disponible bajo la marca comercial de AVICEL[®] RC/CL.

Los conservantes están presentes favorablemente en una cantidad comprendida entre 0,25 y 0,30% p/v, preferentemente entre 0,27 y 0,29% p/v.

Dicho excipiente es preferentemente alcohol feniletilo o cloruro de benzalconio o una mezcla de estos, en una relación comprendida entre 95:5 y 85:15, preferentemente de 90:10.

La formulación en la presente descripción descrita exhibe una distribución homogénea de las partículas, así como un alto nivel de estabilidad química y física.

5 Dado que está en forma de partículas en suspensión dentro de la formulación, el ingrediente activo se absorbe lentamente de la piel, y por lo tanto su duración de acción se prolonga, reduciendo así el número de aplicaciones requeridas.

10 Además se ha encontrado que, tras la atomización y la evaporación del agua, la mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio en la cantidad específica usada junto con el agente de tonicidad forman una película fina sobre la piel favoreciendo la retención de la humedad, y por lo tanto la hidratación, calmando así el riesgo de secado de la piel e irritación.

Dicha película no es grasienta y por lo tanto es bien tolerado por el paciente.

15 Además, se ha encontrado que el agente emulsionante en la cantidad reivindicada específica usada en la presente descripción actúa parcialmente como un potenciador suave de la penetración favoreciendo la absorción en la dermis, reduciendo de esta manera los niveles del fármaco en la epidermis, por lo cual la atrofia de la piel se puede asociar según lo informado anteriormente. Considerando que el objetivo de la actividad farmacológica es la dermis, se espera que de un mejor efecto terapéutico.

20 Por otra parte, se reduce también la absorción subcutánea en comparación con las formulaciones en donde están presentes los grandes potenciadores de penetración, reduciendo de ese modo los riesgos de los efectos secundarios sistémicos.

25 Sin estar limitado por la teoría, se puede hipotetizar de que la propiedad de absorción optimizada de la formulación descrita en la presente invención puede deberse también a la formación de la capa fina.

La formulación puede prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos.

30 Típicamente, el proceso de preparación comprende las siguientes etapas:

a) una solución acuosa adecuada que comprende los excipientes adecuados, se prepara en un depósito adecuado, se transfiere después a un turboemulsionante provisto de una turbina adaptada para homogeneizar la suspensión, y opcionalmente con un agitador mecánico;

35 b) el ingrediente activo en forma de unas partículas micronizadas se añade a la solución acuosa;

c) las partículas suspendidas del ingrediente activo se homogenizan por agitación.

d) opcionalmente la suspensión resultante se somete a una etapa adicional de homogeneización en un homogeneizador de alta presión;

40 De manera favorable, el proceso se realiza de acuerdo con las condiciones descritas en WO 00/25746.

Preferentemente, el ingrediente activo se carga en el turboemulsionante bajo condiciones de vacío de acuerdo con las descritas en WO 03/086374.

45 La etapa de micronización puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo triturando usando un molino de energía de fluido convencional, tal como el aparato de molino de chorro

La formulación descrita en la presente invención puede comprender además uno o más ingredientes activos adicionales suspendidos o disueltos en la fase acuosa.

50 Ingredientes activos adicionales que pueden usarse de manera favorable son los útiles para el tratamiento de enfermedades dermatológicas tales como tretinoína y agentes inmunosupresores.

55 Las formulaciones tópicas descritas en la presente invención se pueden aplicar directamente sobre las zonas afectadas de la piel como un aerosol. La resistencia de la formulación y por lo tanto la dosis del esteroide a aplicarse dependerá de la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente y la extensión de la zona afectada.

60 En niños, puede preferirse usar una formulación capaz de suministrar una dosis terapéuticamente eficaz de 25 o 50 µg por activación, mientras que para adultos, puede ser más ventajoso usar una formulación capaz de suministrar 50 o 100 µg por activación.

Típicamente, la enfermedad se podrá tratar mediante la entrega de uno a seis disparos de la formulación, dependiendo de la extensión de la zona afectada, hasta la desaparición de los signos de la enfermedad.

65 La administración puede llevarse a cabo una o dos veces al día, preferentemente dos veces al día, típicamente

manteniendo el aerosol a una distancia de unos 20 cm de la piel para cubrir óptimamente la zona deseada con un disparo.

5 Aspectos de la presente invención proporcionan además dispositivos dispensadores para el suministro tópico de la formulación sobre la piel en forma de aerosoles. En ciertas modalidades, la presente invención proporciona dispositivos, en los que la formulación se llena, que comprende un recipiente, un dispensador y un cierre. Los cierres usados en el empaque se pueden fabricar de una sustancia polimérica tal como polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), o resinas. Particularmente, los cierres son en forma de tapones que se ajustan en los recipientes para ayudar a proporcionar soporte a la unidad de dispensador y/o para proteger los contenidos del recipiente del medio exterior. Varios materiales de recipientes incluyen, pero no se limitan a, acero y estaño galvanizado, aluminio, acero inoxidable, plásticos, y vidrio.

15 Un ejemplo de un dispensador es una unidad que contiene una bomba que puede adaptarse para encajar en cualquier tipo de recipiente, tal como mediante roscas que coinciden enroscando en el recipiente. La bomba es capaz de dispensar las formulaciones en aerosol descritas en la presente invención a través de un tubo de inmersión que se extiende en un recipiente desde un accionador y unido a una válvula unidireccional, que libera la formulación desde un orificio en el accionador en forma de un aerosol.

20 La válvula puede ser una válvula dosificadora. Varios tipos de válvulas que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, válvulas de aerosol continuo y válvulas dosificadoras. Los accionadores permiten una fácil apertura y cierre de la válvula y son una parte integral de un empaque. Varios tipos de accionadores incluyen pero no se limitan accionadores de aerosol, accionadores de espuma, accionadores de flujo sólido, y accionadores especiales. En una modalidad un dispositivo dispensador puede ser un dispositivo que comprende un recipiente, que tiene en él un sistema de bolsa o saco que contiene el producto, opcionalmente equipado con un tubo de inmersión y un accionador equipado de una válvula en donde el recipiente se llena con gas nitrógeno o aire comprimido, que rodea la bolsa o saco. Los recipientes se pueden fabricar de aluminio u hojalata y el sistema de bolsa o saco que contiene el producto puede fabricarse de capas de polietileno (PE), polipropileno (PP), tereftalato de polietileno (PET), y aluminio.

30 La bolsa puede tener un tubo de inmersión en ella, que se comunica con el accionador de válvula, para controlar la velocidad del aerosol y reduce el tamaño de la gotita. En modalidades, un dispositivo dispensador útil para dispensar las formulaciones descritas en la presente invención proporciona velocidades de aerosol y patrones de aerosol, de una manera que la dosificación sustancialmente uniforme se dispensa cada vez que cubre apreciablemente la zona afectada deseada de la piel sobre la que se atomiza la formulación.

35 Los dispositivos proporcionan frecuentemente una distribución reproducible de gotas, en distribuciones donde aproximadamente el 90% de las gotas tienen tamaños en el intervalos de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 micras. El orificio se dimensiona para controlar los tamaños de la gotita del producto dispensado. El tamaño del orificio afecta también proporcionando un patrón de aerosol característico uniforme.

40 Las formulaciones descritas en la presente invención se pueden aplicar de una manera esencialmente más fácil y más exacta que las cremas y ungüentos, ya que para la aplicación del aerosol sólo es necesario atomizar un volumen dado, mientras que la aplicación de los productos semi-sólidos requiere una estimación fácilmente accesible y visual de la cantidad de crema o cantidad de ungüento. Además, el manchado y suciedad de la ropa puede evitarse más fácilmente en grandes superficies.

45 Para las composiciones de aerosol, no se requieren necesariamente la extensión y fricción, al contrario de los productos de crema y ungüento, ya que la capa formada sobre la superficie corporal por evaporación o vaporización del líquido ya tiene una dispersión fina ideal del agente activo; por lo tanto, el 'dolor por presión' no se producirá a partir de la aplicación tópica de formulaciones de aerosol descrita en la presente invención.

50 La administración de la formulación descrita en la presente invención puede indicarse para la profilaxis y/o tratamiento de una amplia gama de enfermedades o afecciones dermatológicas incluyendo, pero no se limitan a, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis por autosensibilización, dermatitis por estasis, eczema asteatósico, eczema numular, soriasis, rosácea, dermatitis perioral, sarna, úlceras en las piernas, tuberculosa, tiña o enfermedad viral de la piel, lupus eritematoso discoide, diversas formas de líquenes tales como liquen plano y liquen escleroso. Además, puede ser convenientemente utilizado para el tratamiento de diferentes formas de eritema, en particular el eritema solar, mordeduras o picaduras de insectos, pruebas post alérgicas, fimosis e inflamación anal/perianal.

60 Preferentemente dicha formulación se utiliza para el tratamiento de dermatitis atópica, eczema, y soriasis.

EJEMPLOS**EJEMPLO 1:** Formulaciones de suspensión que comprenden BDP 50 y 100 µg

5 Las formulaciones se prepararon comenzando a partir del dipropionato de beclometasona anhidro micronizado (BDP) de acuerdo con el proceso de preparación se describe en WO 00/25746.

Particularmente, se prepararon dos formulaciones capaces de suministrar 50 µg y 100 µg por activación.

10 Sus composiciones (mg/100 ml) se presentan en la Tablas 1 y 2.

Tabla 1 - Formulación de 50 µg por activación

Ingredientes	Cantidad (mg/100 ml)
BDP micronizado	38,5
Polisorbato 20	100,0
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio	800,0
Glucosa monohidrato	5100,0
CLORURO DE BENZALCONIO	27,0
alcohol feniletilo	255,0
Agua purificada csp	100 ml

Tabla 2 - Formulación 100 µg por activación

Ingredientes	Cantidad (mg/100 ml)
BDP Micronizado	77,0
Polisorbato 20	100,0
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio	800,0
Glucosa monohidrato	5100,0
CLORURO DE BENZALCONIO	27,0
alcohol feniletilo	255,0
Agua purificada csp	100 ml

45 Ambas formulaciones de suspensión son físicamente estables y muestra una buena homogeneidad del ingrediente activo.

EJEMPLO 2: Formulación de la suspensión que comprende BDP de 25 µg

50 Una formulación capaz de suministrar 25 µg por activación se prepara partiendo del dipropionato de beclometasona anhidro micronizado (BDP).

Su composición (mg/100 ml) se informa en la Tabla 3.

55 Tabla 3 - Formulación de 25 µg por activación

Ingredientes	Cantidad (mg/100 ml)
BDP Micronizado	19,25
Polisorbato 80	100,0
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio	800,0
Glucosa monohidrato	5100,0

	CLORURO DE BENZALCONIO	27,0
	alcohol feniletilo	255,0
5	Agua purificada csp	100 ml

EJEMPLO COMPARATIVO 3: Formulación de acuerdo con WO2011/026076 (Ejemplo 2 G)

10 La formulación, que se forma de la emulsión, tiene la siguiente composición:

Tabla 4

	Ingredientes	Cantidad (% v/v):
15	dipropionato de beclometasona	0,077
	palmitostearato de PEG-6	
	palmitostearato de etilenglicol	
20	palmitostearato de PEG-32	7,500
	Aceite mineral	7,060
	Oleoil polioxilglicéridos	2,940
25	Dietilenglicol monoetil éter	10,000
	Propilparaben	0,800
	Metilparaben	0,200
30	Hidroxitolueno butilado	0,050
	Hidroxietilcelulosa	0,100
	Agua	71,273

35 Proceso de preparación:

a) palmitoestearato de polietilenglicol y etilenglicol, oleoil polioxilglicéridos y aceite mineral se mezclan y calientan a aproximadamente 50°C.

40 b) Propilparaben, metilparabén e hidroxitolueno butilado se mezclan con el líquido a) con agitación continua a aproximadamente 50°C.

c) Dipropionato de beclometasona se mezcla con monoetil éter de dietilenglicol.

d) Material de c) se mezcla con material de b).

e) Hidroxietilcelulosa se disuelve en agua.

45 f) La fase acuosa de e) se añade lentamente a la fase oleosa de d) a aproximadamente 50°C con agitación continua.

g) La mezcla de f) se homogeneiza y deja enfriar a temperatura ambiente.

EJEMPLO COMPARATIVO 4: Formulación de acuerdo con US 5158761(Ejemplo 5)

50 La formulación, que se forma de la suspensión, tiene la siguiente composición:

Tabla 5

	Ingredientes	Cantidad (% v/v):
55	Dipropionato de beclometasona	0,10
	Polisorbato 80	0,01
	Glicerina	1,00
60	Carbopol 934 (4% solución acuosa)	15,00
	Hidróxido sódico (2% solución acuosa)	10,00
	Cloruro sódico (10% solución acuosa)	8,00
65	Agua purificada	65,89

Proceso de preparación:

La solución acuosa de hidróxido de sodio al 2% se añade a una solución acuosa de carbopol 934 al 4% con agitación gradual, y la mezcla se agita hasta convertirse en gel.

Una suspensión de dipropionato de beclometasona en polisorbato 80, glicerina y agua purificada se añade gradualmente a la mezcla de a) y se agita uniformemente.

La viscosidad de la mezcla se ajusta con una solución acuosa de cloruro de sodio al 10% y la mezcla se agita uniformemente

EJEMPLO 5: Prueba de permeación cutánea

El objetivo de este estudio fue evaluar la permeación y retención cutánea (en la epidermis y en la dermis) del dipropionato de beclometasona (BDP) a partir de la formulación de 100 µg por activación del Ejemplo 1 en comparación con las formulaciones de la técnica anterior preparados de acuerdo con el Ejemplo 5 de US 5158761 y Ejemplo 2G de WO 2011/026076.

Un estudio de permeación cutánea se lleva a cabo usando muestras de piel de acuerdo con el procedimiento de ensayo descrito más abajo.

Se usan muestras de piel de oreja de cerdo de espesor completo, obtenidas de un matadero local. Las muestras se almacenan a -20°C durante no más de 3 meses.

Las muestras se descongelaron a temperatura ambiente justo antes del uso y se limpiaron de la grasa subcutánea usando un bisturí. Se registra el espesor promedio de las muestras de piel.

Los experimentos se realizan en celdas de difusión tipo Franz. El área de superficie de cada célula es 0,6 cm².

Las muestras de piel, aproximadamente 1.5x 1,5 cm, se montan con el corneal lateral de frente a la cámara donador. La cámara del receptor contiene aproximadamente 4 ml de solución salina (NaCl 0,9% con 2,5% de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina) termostatada a 37°C y agitada magnéticamente. Un volumen variable (5-10-15 µl) de las formulaciones se aplica en la capa corneal lateral, en la cámara donador.

En intervalos de tiempo predeterminados a 300 µl de la solución receptora se retira del compartimento receptor para su análisis. Después del muestreo, se añadirá el mismo volumen de solución fresca a la solución receptora.

Al final de los experimentos in vitro (típicamente 4 o 8 horas), la célula se desmonta, la formulación receptor se elimina por aspiración y se lava la piel, mediante el uso de isopropanol. La piel se perfora mediante ponche (0,6 cm²). La epidermis se pela con unas pinzas, después de calentarla durante 20 segundos con aire caliente.

Después de la separación, la epidermis y la dermis se introducen en tubos Eppendorf pre-ponderados y se pesan.

De cada muestra de epidermis y dermis se extrae el activo usando 1 ml del disolvente apropiado:

Extracción con disolvente: CH₃CN:CH₃OH:H₂O (19,5:45,5:35 v/v/v)
Condiciones: 1 ml de disolvente, durante la noche a temperatura ambiente.

Después de la extracción, las soluciones se mezclan, se filtran y se analizan por HPLC. Se determinaron BDP y sus principales metabolitos, 17-BMP y 21-BMP..

La cantidad de activo recuperado en las muestras de la dermis y epidermis (Q_x) se calcula como:

$$Q_x (\mu g) = C_e * V_e$$

donde:

C_e= concentración de activo en la solución de extracción (µg/ml)
V_e= volumen de la solución de extracción (ml)

La cantidad de activo recuperado por mg de tejido (Q) se calcula como:

$$Q (\mu g/mg) = Q_x / W$$

donde W representa el peso del tejido (mg).

Los resultados se informan en la Tabla 6.

5 Tabla 6 - Recuperación de la piel (datos expresados como cantidad absoluta de BDP recuperada en los tejidos)

Formulación 100 µg por activación del Ejemplo 1								
Cantidad aplicada (µL)	Tiempo de aplicación (h)	Recuperación de la Epidermis (µg)	SD	RSD %	Recuperación de la dermis (µg)	SD	RSD%	réplicas
10	4	1,98	0,60	30,15	0,71	0,10	14,60	4
10	8	1,28	0,53	41,06	1,12	0,58	51,58	8
Formulación de acuerdo con WO 2011/026076								
Cantidad aplicada (µL)	Tiempo de aplicación (h)	Recuperación de la Epidermis (µg)	SD	RSD %	Recuperación de la dermis (µg)	SD	RSD%	réplicas
10	4	0,30	0,09	29,00	0,15	0,04	28,41	7
10	8	0,23	0,12	52,93	0,13	0,06	43,93	6
Formulación de acuerdo con US 5158761								
Cantidad aplicada (µL)	Tiempo de aplicación (h)	Recuperación de la Epidermis (µg)	SD	RSD %	Recuperación de la dermis (µg)	SD	RSD%	réplicas
10	4	3,41	1,82	53,41	0,38	0,28	74,04	14
10	8	2,67	1,99	74,40	0,59	0,25	42,63	14

Las conclusiones del estudio son las siguientes:

No se encontró BDP en ningún compartimiento receptor de todas las formulaciones probadas.

No se encontró ninguno de los metabolitos de BDP en ninguna de las muestras, lo que sugiere que la hidrólisis no es un gran problema en la aplicación tópica de BDP;

El tiempo de aplicación (4 vs 8 h) y la cantidad de formulación aplicada no parece influir en la cantidad de BDP recuperada.

Sin embargo, a partir de los resultados presentados en la Tabla 6, se puede apreciar que la formulación del Ejemplo 1 produce menores cantidades acumuladas en la epidermis y mayores cantidades en la dermis que las dos formulaciones comparativas (a las 4 y 8 horas del tiempo de aplicación).

Considerando que el objetivo para actividad farmacológica es la dermis, la formulación del Ejemplo 1 se espera que de un mejor efecto terapéutico en comparación con formulaciones de la técnica anterior.

Además la formulación de acuerdo con el Ejemplo 5 de US 5158761 es una emulsión con poca estabilidad física (que tiende a separarse en las dos fases en pocos minutos de preparación) y esto puede ser la causa de la elevada variabilidad (que hace necesario aumentar el número de réplicas a 12).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica libre de propelente para la administración tópica que comprende partículas micronizadas de dipropionato de beclometasona (BDP) como ingrediente activo se suspende en una fase acuosa para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad dermatológica, dicha fase acuosa que consiste en un agente emulsionante seleccionado de la clase de los polisorbatos en una cantidad comprendida entre 0,1 y 0,3% p/v, un azúcar o un alcohol de azúcar como agente de tonicidad en una cantidad comprendida entre 5,0 y 5,2% p/v, una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica como agente espesante en una cantidad comprendida entre 0,5 y 1,0% p/v, uno o más conservantes, agua hasta el 100%.
- 10 2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dipropionato de beclometasona se presenta en su forma anhidro.
- 15 3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dipropionato de beclometasona se presenta en su forma de monohidrato.
4. La formulación de acuerdo con cualquier una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el dipropionato de beclometasona se presenta en una cantidad que comprende entre 0,01 y 0,1 % p/v.
- 20 5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la cantidad que comprende está entre 0,015 y 0,080% p/v.
6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la cantidad que comprende está entre 0,0385 y 0,077% p/v.
- 25 7. La formulación de acuerdo con cualquier una de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente emulsionante se presenta en una cantidad entre 0,1 y 0,2% p/v.
8. La formulación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente emulsionante es el polisorbato 20 o polisorbato 80.
- 30 9. La formulación de acuerdo con cualquier una de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente de tonicidad se presenta en una cantidad de 5,1 p/v.
- 35 10. La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente de tonicidad se selecciona del grupo consistente de monohidrato de glucosa, manitol, sorbitol y xilitol.
- 40 11. La formulación de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente de tonicidad es el monohidrato de glucosa.
12. La formulación de acuerdo con cualquier una de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente espesante se presenta en una cantidad de 0,8% p/v.
- 45 13. La formulación de acuerdo con cualquier una de las reivindicaciones anteriores, en donde el conservante se presenta en una cantidad que comprende entre 0,25 y 0,30% p/v.
14. La formulación de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el conservante es el alcohol feniletilo o cloruro de benzalconio o una mezcla de estos.
- 50 15. La formulación de acuerdo con cualquier una de las reivindicaciones anteriores, se llena en un dispositivo para su suministro tópico en forma de un aerosol.