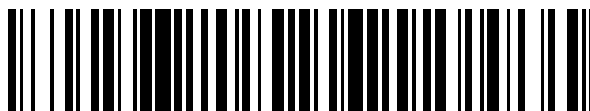


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 556**

51 Int. Cl.:

A61K 31/09 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2010 E 10721697 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2429510**

54 Título: **Emulsión de aceite en agua de mometasona y propilenglicol**

30 Prioridad:

12.05.2009 DK 200900601

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

07.10.2015

73 Titular/es:

**GALENICA AB (100.0%)
Medeon P.A. Hanssons väg 41
205 12 Malmö, SE**

72 Inventor/es:

**HANSSON, HENRI y
MORÉN, ANNA KARIN**

ES 2 547 556 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

Emulsión de aceite en agua de mometasona y propilenglicol

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa de mometasona o furoato de mometasona en forma de una emulsión de aceite en agua, particularmente una crema. La composición tiene una estabilidad y un efecto terapéutico excelentes.

10

Antecedentes de la invención

La solubilidad excepcionalmente escasa del furoato de mometasona ha retrasado el desarrollo de una formulación tópica eficaz, económica y cosméticamente elegante. Las cremas de mometasona existentes hoy en día en el mercado se basan todas en emulsiones de agua en aceite.

15

Una de las tareas que representa un mayor reto para los formuladores es incorporar fármacos escasamente solubles en agua en productos eficaces. Se considera que la mejora de la solubilidad de los fármacos lipófilos mejora la biodisponibilidad del producto. Por tanto, se prefieren generalmente formulaciones en las que la sustancia activa está en estado disuelto. Normalmente, la sustancia activa está en forma solubilizada cuando penetra a través de la piel. Por tanto, también se considera generalmente como una ventaja que la sustancia activa esté en forma solubilizada en la formulación tópica para obtener una respuesta terapéutica adecuada.

20

Antecedentes de la invención

25

La patente estadounidense n.º 4.808.610 (Schering Corp) y la patente estadounidense n.º 7.312.207 (Taro Pharmaceuticals) se refieren a composiciones que contienen mometasona para uso tópico, en las que la composición está en forma de una emulsión de agua en aceite (w/o).

30

El documento WO 91/08733 (Schering Corp) se refiere a una emulsión de aceite en agua (o/w) que comprende una sustancia farmacológica activa lipófila (por ejemplo, mometasona). Los ejemplos muestran la necesidad de usar N-metil-2-pirrolidona para potenciar el efecto vasoconstrictor. En los ejemplos, se usa propilenglicol en una concentración del 10% p/p.

35

El documento WO 2008/126076 (Perrigo Israel Pharmaceuticals Ltd.) se refiere a una formulación de mometasona a baja dosis. Las formulaciones a modo del ejemplo son cremas que contienen el 0,075% de mometasona, un poliol, un agente gelificante, una fase de aceite y agua. Se desea una formulación de mometasona a baja dosis para reducir la toxicidad de una formulación de mometasona. Se cree que una formulación del documento WO 2008/126076 tiene una absorción sistémica de esteroides relativamente baja. No se notifican estudios *in vivo*.

40

Descripción detallada de la invención

45

La presente invención proporciona una emulsión de aceite en agua (o/w) que contiene mometasona o furoato de mometasona como sustancia farmacológica activa. Además, la emulsión contiene desde el 20 hasta el 45% p/p de propilenglicol, es decir 1,2-propanodiol, en la que una parte de la sustancia farmacológica activa está presente en forma no disuelta.

50

Tal como se desprende de los ejemplos del presente documento, una emulsión o/w de la presente invención proporciona una biodisponibilidad y un efecto terapéutico de mometasona que son comparables a los de la emulsión w/o comercializada (crema Elocon®). Tal como se comentó brevemente en la introducción, la visión general ha sido que para lograr una respuesta terapéutica adecuada, es de suma importancia tener el fármaco activo disuelto o solubilizado en la composición. Considerando la naturaleza lipídica del furoato de mometasona, por tanto, hasta ahora se ha considerado tener el furoato de mometasona disuelto en la formulación. Sin embargo, tal como se comenta a continuación, los presentes inventores han encontrado que no es necesario tener toda la mometasona disuelta en una emulsión o/w para lograr un efecto terapéutico adecuado.

55

60

Los presentes inventores han encontrado que el uso de mometasona o furoato de mometasona y propilenglicol en una concentración relativamente alta (de desde el 20% hasta el 45% p/p) permite la formulación de una emulsión o/w, en la que la mometasona está al menos parcialmente disuelta en la formulación (tal como se desprende de los ejemplos del presente documento, el furoato de mometasona está parcialmente disuelto en la formulación). Además, es posible obtener una emulsión o/w con un efecto terapéutico similar al observado con la crema Elocon®, es decir, sólo es necesario aplicar la emulsión o/w una vez al día. Para ello y tal como respaldan los resultados notificados en el presente documento, parece ser importante una razón en peso adecuada entre propilenglicol y agua en la emulsión o/w para la administración una vez al día. Parece que una razón demasiado grande o demasiado baja no dará como resultado el efecto deseado y/o la biodisponibilidad deseada. Otro factor que parece tener importancia es la presencia de mometasona o furoato de mometasona en forma micronizada. Normalmente, la mometasona no está

65

disuelta (o sólo parcialmente disuelta) en una composición de la invención. Los resultados notificados en el presente documento indican la importancia de tener mometasona no disuelta en forma micronizada. Por tanto, en general, el 100% de las partículas de mometasona tienen un tamaño de partícula como máximo de 20 μm , el 99% tiene un tamaño de partícula como máximo de 15 μm y el 80% tiene un tamaño de partícula como máximo de 5 μm cuando se mide por medio de un método de dispersión láser. Cuando se determina el tamaño de partícula por medio de microscopía óptica (que es el método preferido, cuando el tamaño de partícula se mide en la composición final), ninguna partícula de mometasona debe superar los 40 μm . La mayoría de las partículas (más del 80% y evaluadas visualmente al microscopio) tienen un tamaño de entre 10 y 20 μm . El eventual crecimiento de las partículas a lo largo del tiempo en la composición no debe dar como resultado que alguna partícula supere los 50 μm , cuando se mide con microscopía óptica. Otros factores también pueden influir en los resultados tales como la naturaleza de los demás componentes empleados. Sin embargo, los dos factores más importantes en las composiciones de la presente invención parecen ser la razón en peso y el tamaño de partícula tal como se comentó anteriormente. Una razón en peso adecuada entre propilenglicol y agua es de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3. Tal como se ilustra en los ejemplos, es posible obtener una emulsión con un contenido equilibrado de mometasona (por ejemplo, furoato de mometasona), propilenglicol y agua que es bioequivalente con la crema w/o Elocon®.

Una composición de la invención contiene dos fases, una fase acuosa, que es la fase continua y una fase de aceite, que es la fase dispersa que se distribuye homogéneamente en la fase continua (es decir, tal como se observa generalmente en emulsiones o/w). Además, la sustancia farmacológica activa, mometasona o furoato de mometasona, está parcialmente disuelta y parcialmente presente en forma de partículas finas, particularmente en forma micronizada.

Más específicamente, la presente invención proporciona una emulsión de aceite en agua que comprende mometasona (M) o furoato de mometasona y propilenglicol de una concentración de desde el 20 hasta el 45% p/p, desde aproximadamente el 20% p/p hasta el 40% p/p o desde el 20% hasta el 30% p/p. El uso de propilenglicol en emulsiones o/w de mometasona se ilustra en los ejemplos del presente documento. Se contempla que también puedan usarse otros alcanos-dioles en combinación con propilenglicol, tales como propilenglicol (1,2-propano-diol), butilenglicol (1,3-butano-diol), pentilenglicol (1,5-pentano-diol) y/o hexilenglicol (1-metil-2,4-pentano-diol). Cuando se usa butilenglicol, pentilenglicol o hexilenglicol en combinación con propilenglicol, la concentración de tales dioles puede ser de desde el 1% p/p hasta el 20% p/p (particularmente desde el 5% p/p hasta el 20% p/p).

Tal como resulta evidente a partir de los ejemplos del presente documento, la incorporación de propilenglicol es muy importante para obtener el efecto deseado, y no sólo la incorporación de propilenglicol en la emulsión, sino también la concentración de propilenglicol, o bien expresada como la concentración en la emulsión total, o bien, de manera más específica, expresada como una razón en peso entre propilenglicol y agua. Cuando una emulsión de aceite en agua de la invención se aplica a la piel, el agua en la composición se ve sometida a evaporación. Por tanto, no sólo la razón en peso entre propilenglicol y agua en la composición puede ser importante, sino también la razón entre propilenglicol y mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma puede tener un impacto sobre el resultado terapéutico. Se contempla que uno o más de estos factores son importantes para que pueda obtenerse una emulsión con propiedades adecuadas con respecto al efecto terapéutico.

La concentración de mometasona o furoato de mometasona en una emulsión de la presente invención puede ser de desde el 0,01% hasta el 2% p/p, normalmente desde el 0,05% hasta el 0,2% p/p, desde el 0,075% hasta el 0,2% p/p tal como el 0,1% p/p.

En una emulsión según la invención, la mometasona o el furoato de mometasona no está completamente disuelto. Por consiguiente, una parte de la mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en forma no disuelta, normalmente desde el 25% hasta el 35% p/p de la cantidad total de mometasona presente en la emulsión. Para mejorar la dispersabilidad de la mometasona no disuelta así como la tasa de absorción, debe emplearse mometasona en forma micronizada. Tal como se desprende de los ejemplos del presente documento, debe emplearse mometasona, por ejemplo furoato de mometasona, en forma micronizada, en la que el 100% tiene un tamaño de partícula como máximo de 20 μm , el 99% tiene un tamaño de partícula como máximo de 15 μm y el 80% tiene un tamaño de partícula como máximo de 5 μm (cuando se determina mediante microscopía láser). Se contempla que durante el proceso de fabricación, tal como se describe en el presente documento, el furoato de mometasona pueda disolverse parcialmente, pero no esté completamente disuelto. Esto parece tener importancia para controlar el tamaño de partícula en la composición final. Si la mometasona se disuelve completamente durante el método de fabricación, se producirá un riesgo de que la mometasona que precipita en la composición tenga un tamaño de partícula demasiado grande. Por consiguiente, se prevé que el tamaño medio de partícula (y/o la distribución del tamaño de partícula) de furoato de mometasona empleado sea importante para obtener resultados terapéuticos reproducibles.

Tal como se mencionó anteriormente, pueden usarse otros dioles en combinación con propilenglicol. Tales dioles incluyen butilenglicol, pentilenglicol o hexilenglicol. Los ejemplos específicos incluyen butano-1,3-diol, pentano-1,5-diol y 1-metil-2,4-pentadiol. Se prevé que otros dioles también puedan ser adecuados para su uso en el presente contexto, siempre que sean adecuados y seguros para uso tópico.

Tal como se mencionó anteriormente, la concentración de propilenglicol en una emulsión de la invención es de desde el 20% hasta el 45% p/p. En general, la concentración de propilenglicol es de desde el 20% hasta el 40% p/p tal como desde el 20% hasta el 30% p/p.

Tal como se mencionó anteriormente, la razón en peso entre propilenglicol y agua parece ser importante para lograr el efecto terapéutico deseado. Además, la razón en peso entre propilenglicol y mometasona (M) también puede ser un parámetro útil para decidir la cantidad de alcano-diol en una emulsión de la invención. En la siguiente tabla, se facilitan cálculos de intervalos adecuados de la razón. Tal como se observa a partir de la tabla, el límite inferior es normalmente de no menos de 10, tal como en un intervalo de desde 10 hasta 100 y el límite superior es normalmente de 4500 o menos tal como en a un intervalo de desde 600 hasta 4500. Normalmente, la razón es de 100 o más tal como desde 100 hasta 900 o desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 450, y M se calcula como furoato de mometasona. Específicamente, la razón en peso entre propilenglicol y mometasona (M) es de desde 200 hasta 300, tal como de 200, 225, 250, 275 ó 300, y M se calcula como furoato de mometasona.

Propilenglicol % p/p I	Mometasona (calculado como furoato) % p/p II	Razón de I/II
20-45	0,01-2	10-4500
20-40	0,01-2	10-4000
20-30	0,01-2	10-3000
20-45	0,05-1	20-900
20-40	0,05-1	20-800
20-30	0,05-1	20-600
20-45	0,05-0,5	40-900
20-40	0,05-0,5	40-800
20-30	0,05-0,5	40-600
20-45	0,05-0,2	100-900
20-40	0,05-0,2	100-800
20-30	0,05-0,2	100-600

Generalmente, la razón en peso entre propilenglicol y mometasona (M) es de 100 o más tal como, por ejemplo 100 o más o 200 o más, tal como, por ejemplo, desde 100 hasta 900, desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500, y M se calcula como furoato de mometasona.

Específicamente, la razón en peso entre propilenglicol y mometasona (M) es de desde 200 hasta 450, desde 200 hasta 400, y M se calcula como furoato de mometasona.

En particular, la razón en peso entre propilenglicol y mometasona (M) es de desde 200 hasta 300, tal como 200, 225, 250, 275 ó 300, y M se calcula como furoato de mometasona.

Además, la razón en peso entre propilenglicol y agua (PG:W) es indicativa de si se obtiene una emulsión adecuada (con respecto a la actividad terapéutica). Por tanto, la razón en peso es normalmente de desde 1:1 hasta aproximadamente 1:3 tal como desde aproximadamente 1:1,5 hasta aproximadamente 1:2,5 o desde 1:1,75 hasta 1:2,25. En los ejemplos, se encuentra que una razón adecuada es de aproximadamente 1:2 ó 1:2,1 cuando se emplea el 25% de propilenglicol y desde aproximadamente 1:2,8 hasta 1:2,9 cuando se emplea el 20% de propilenglicol.

En la bibliografía, se describen combinaciones de esteroides con otros principios activos. Sin embargo, tal como resulta evidente a partir de los ejemplos del presente documento, la invención se refiere a una emulsión de aceite en agua, en la que la mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma es el único principio terapéuticamente activo. Pueden añadirse principios activos adicionales siempre que la biodisponibilidad y el efecto terapéutico de la mometasona no se vean afectados negativamente. Además, los principios activos adicionales no pueden tener ningún efecto negativo sobre la estabilidad de la emulsión o/w.

Tal como se mencionó anteriormente, se establece una emulsión mezclando una fase acuosa y una fase de aceite. En una emulsión de aceite en agua, el aceite está presente en gotas dispersas homogéneamente en la fase acuosa.

Para estabilizar la emulsión frente a la separación de fases, se añaden agentes tensioactivos o agentes emulsionantes.

5 En una emulsión de la presente invención, la fase de aceite comprende un aceite seleccionado de un grupo que consiste en aceites y grasas vegetales, aceites y grasas animales, aceites minerales, aceites de ésteres, aceites de silicio o ceras. Particularmente, el aceite/la grasa es un aceite/una grasa vegetal tal como aceite de coco, aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de canola, etc. Las grasas pueden definirse como material de almacenamiento a granel producido por plantas, animales y microorganismos que contienen restos alifáticos, tales como derivados de ácidos grasos. Éstos son principalmente, pero no por completo, mezclas de triglicéridos (triglicéridos) y se conocen como aceites o grasas dependiendo de si son líquidos o sólidos a temperatura ambiente. En el presente contexto, el término "aceite" también incluye "grasa" y también pueden producirse aceites/grasas de manera sintética o semisintética.

15 La concentración del aceite/de la grasa en la emulsión es de desde aproximadamente el 3 hasta el aproximadamente el 30% p/p, particularmente desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 15% p/p.

20 Tal como se mencionó anteriormente, la estabilización de una emulsión de aceite en agua según la invención puede llevarse a cabo de manera adecuada añadiendo uno o más agentes emulsionantes. Por tanto, una emulsión de la presente invención puede comprender uno o más agentes emulsionantes. Tal como se observa a partir de los ejemplos del presente documento, el uso de tres agentes emulsionantes que tienen un HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) en el intervalo de 3-20, uno con un alto HLB, es decir un HLB de desde aproximadamente 11 - 20, y dos con un bajo HLB, es decir un HLB de desde aproximadamente 3 - 11, proporciona el resultado deseado con respecto a la estabilidad sin comprometer el efecto terapéutico.

25 Pueden seleccionarse agentes emulsionantes adecuados para su uso en una composición de la invención del grupo que consiste en ésteres alquílicos de glicerol, ésteres alquílicos de macrogol, ésteres alquílicos de polioxietilenglicol, ácidos grasos, ésteres de polioxietileno-sorbitano, alquil éteres de polioxietileno, galactolípidos. Agentes emulsionantes específicos para su uso en una composición de la invención son monoestearato de glicerol 40-55, estearato de macrogol y ácido esteárico.

30 La concentración de cada emulsionante cuando está presente en una emulsión según la presente invención oscila entre el 1-5% p/p.

35 Además, una emulsión de aceite en agua según la invención puede comprender un agente de aumento de la viscosidad. Los agentes de aumento de la viscosidad adecuados para su uso en una emulsión pueden seleccionarse del grupo que consiste en alcoholes grasos (intervalo de concentración: el 5-15% de la emulsión total). Sin embargo, la concentración depende normalmente del tipo específico de alcohol graso usado y un experto en la técnica sabrá cómo ajustar la concentración de tales concentraciones específicas para obtener la viscosidad deseada.

40 Tal como se observa a partir de los ejemplos del presente documento, un agente de aumento de la viscosidad adecuado es alcohol cetostearílico.

45 En general, la concentración del agente de aumento de la viscosidad en forma de un alcohol graso oscila entre el 5% y el 15% p/p.

50 Una emulsión de la invención se destina a uso tópico, es decir como crema para aplicarse sobre la piel. Por consiguiente, puede ajustarse el pH a un valor respetuoso con la piel, teniendo en cuenta los problemas de estabilidad relacionados con la mometasona. Un pH adecuado es inferior a 6 tal como desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6 o desde aproximadamente 4,0 hasta aproximadamente 5,0. Puede ajustarse el pH mediante el uso de uno o más agentes de ajuste del pH, que se seleccionan del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, tampón citrato, tampón fosfato, tampones ftalato, tampones acetato, tampones succinato. Para llegar a un pH inferior a 6 o aproximadamente de 4,0-5,0, ha demostrado ser adecuado un tampón citrato.

55 Además, una emulsión de la presente invención puede contener una o más fragancias. Normalmente no se requiere la adición de un agente conservante ya que el propio propilenglicol tiene un efecto antimicrobiano cuando se añade en una concentración suficiente.

60 Más específicamente, la invención se refiere a una emulsión de aceite en agua que tiene una de las siguientes composiciones:

Componente	Emulsión A	Variación A.1	Variación A.2	Variación A.3
Principio activo	Furoato de mometasona	0,05% p/p	0,1% p/p	0,2% p/p
Alcano-diol C ₃	Propilenglicol	20% p/p	20% p/p	20% p/p
Nombre químico	1,2-propanodiol			

Aceite	Aceite vegetal	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p
Agentes emulsionantes		1-15% p/p	1-15% p/p	1-15% p/p
Agente de aumento de la viscosidad ^a				
Agente de ajuste del pH		0,1-1% p/p	0,1-1% p/p	0,1-1% p/p
Agua		Hasta el 100% p/p	Hasta el 100% p/p	Hasta el 100% p/p

Componente	Emulsión A	Variación A.4	Variación A.5	Variación A.6
Principio activo	Furoato de mometasona	0,05% p/p	0,1% p/p	0,2% p/p
Alcano-diol C ₃	Propilenglicol	25% p/p	25% p/p	25% p/p
Nombre químico	1,2-propanodiol			
Aceite	Aceite vegetal	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p
Agentes emulsionantes		1-15% p/p	1-15% p/p	1-15% p/p
Agente de aumento de la viscosidad ^a				
Agente de ajuste del pH		0,1-1% p/p	0,1-1% p/p	0,1-1% p/p
Agua		Hasta el 100% p/p	Hasta el 100% p/p	Hasta el 100% p/p

Componente	Emulsión A	Variación A.7	Variación A.8	Variación A.9
Principio activo	Furoato de mometasona	0,05% p/p	0,1% p/p	0,2% p/p
Alcano-diol C ₃	Propilenglicol	30% p/p	30% p/p	30% p/p
Nombre químico	1,2-propanodiol			
Aceite	Aceite vegetal	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p
Agentes emulsionantes		1-15% p/p	1-15% p/p	1-15% p/p
Agente de aumento de la viscosidad ^a				
Agente de ajuste del pH		0,1-1% p/p	0,1-1% p/p	0,1-1% p/p
Agua		Hasta el 100% p/p	Hasta el 100% p/p	Hasta el 100% p/p

^a la concentración del agente de aumento de la viscosidad, si está presente, depende de la naturaleza del agente, véase el texto anterior

5

Son ejemplos adicionales:

Una emulsión de aceite en agua según la invención que contiene:

10 el 0,05-0,2% p/p de mometasona o furoato de mometasona,

el 20-45% p/p de propilenglicol,

el 3-30% p/p de un aceite/grasa vegetal,

15 el 1-15% p/p de uno o más agentes emulsionantes,

opcionalmente el 0,1-1% p/p de un agente de ajuste del pH,

20 opcionalmente el 5-15% p/p de un agente de aumento de la viscosidad,

hasta el 100% p/p de agua.

Una emulsión de aceite en agua según la invención que contiene:

25

el 0,06-0,15% p/p de mometasona o furoato de mometasona,
el 20-40% p/p de propilenglicol,
5 el 5-15% p/p de un aceite/grasa vegetal,
el 1-10% p/p de uno o más agentes emulsionantes,
10 el 0,1-1% p/p de un agente de ajuste del pH para ajustar el pH de la emulsión a aproximadamente 4-6,
opcionalmente el 5-15% p/p de un agente de aumento de la viscosidad,
hasta el 100% p/p de agua.

15 Una emulsión de aceite en agua según la invención que contiene:

el 0,1% p/p de mometasona o furoato de mometasona,
20 desde el 20 hasta el 30% p/p de propilenglicol,
desde el 5 hasta el 10% p/p de un aceite/grasa vegetal,
desde el 5-10% p/p de uno o más agentes emulsionantes,
25 el 0,1-1% p/p de un agente de ajuste del pH para ajustar el pH de la emulsión a aproximadamente 4-6,
el 5-10% p/p de un agente de aumento de la viscosidad,
hasta el 100% p/p de agua.

30 Particularmente, una emulsión de aceite en agua según la invención no contiene N-metil-2-pirrolidona.

La presente invención también proporciona un método para la fabricación de una emulsión de aceite en agua de la
35 invención. El procedimiento se describe de forma detallada en el ejemplo 1 y un experto en la técnica entenderá que
los componentes individuales mencionados pueden sustituirse por los componentes mencionados en la tabla 1 a
continuación que tengan la misma funcionalidad y en los intervalos de concentración mencionados. Más
específicamente, el método comprende

40 i) preparar la fase de aceite mezclando los componentes que constituyen la fase de aceite y calentar hasta una
temperatura de desde 60°C hasta 80°C, particularmente desde 65°C hasta 75°C tal como aproximadamente 70°C,

45 ii) preparar la fase acuosa mediante a) la preparación de una dispersión de mometasona o furoato de mometasona
en parte de la fase acuosa, b) la preparación la parte restante de la fase acuosa disolviendo los componentes,
opcionalmente calentando hasta de 55°C a 75°C, particularmente desde 60°C hasta 70°C tal como
aproximadamente 65°C, y c) la adición de la dispersión resultante de a) a la parte restante de la fase acuosa
resultante de b) para obtener la fase acuosa,

50 iii) transferir la fase de aceite i) a la fase acuosa ii) u opcionalmente ii) a i),

iv) mezclar hasta que se obtenga una emulsión,

v) opcionalmente, someter la emulsión así obtenida en condiciones de vacío,

55 vi) opcionalmente, homogeneizar la emulsión opcionalmente en condiciones de vacío,

vii) opcionalmente, añadir uno o más agentes de fragancia,

viii) enfriar la emulsión así obtenida.

60 Los componentes, incluidos en la fase de aceite i) anteriormente, son normalmente un aceite tal como se describe
en el presente documento y todos los componentes que son solubles en la fase de aceite (aparte de la
mometasona). Tales componentes pueden ser uno o más agentes emulsionantes, uno o más agentes de aumento
de la viscosidad, uno o más conservantes, si están presentes, opcionalmente uno o más agentes de fragancia o
similares. Los componentes incluidos en la fase acuosa son, aparte de mometasona, agua y componentes que son
65 solubles en agua tales como por ejemplo propilenglicol y, opcionalmente uno o más alcanos-dioles C₃-C₆, uno o más
agentes de regulación del pH, si están presentes, uno o más agentes de aumento de la viscosidad solubles en agua,

si están presentes, uno o más agentes de fragancia, si están presentes, uno o más conservantes, si están presentes, y similares.

La invención se ilustra adicionalmente en las siguientes figuras y ejemplos sin limitar la invención a los mismos.

Figuras

La figura 1 muestra el blanqueo de la piel en función del tiempo para la crema de aceite en agua con una composición facilitada en el ejemplo 1, que contiene el 25% de propilenglicol, y la crema de agua en aceite comercial, crema Elocon® al 0,1%. Se expone la piel a las cremas 5 horas antes de la evaluación (resultados del ejemplo 2).

La figura 2 muestra el blanqueo de la piel en función del tiempo para cremas de aceite en agua, que contienen el 20% (PG:W de 1:2,8) y el 30% (PG:W de 1:1,5) de propilenglicol, y la crema de agua en aceite comercial, crema Elocon® al 0,1%. Se expone la piel a las cremas 6 horas antes de la evaluación (resultados del ejemplo 2).

La figura 3 muestra el blanqueo de la piel en función del tiempo para cremas de aceite en agua, que contienen el 20% de aceite/grasa, principalmente aceite de coco (incluye todos los componentes con $HLB \leq 11$) y el 20% de propilenglicol (90016-0712-14); el 40% de aceite/grasa, principalmente aceite de parafina y parafina blanda blanca (incluye todos los componentes con $HLB \leq 11$) y sin propilenglicol (90016-0711-47). Se expone la piel a las cremas 6 horas antes de la evaluación (resultados del ejemplo 2).

Figura 4. AUC media de valores corregidos según el nivel inicial, corregidos según el sitio de control sin tratar e intervalos de confianza del 95% (población por protocolo) - resultados del ejemplo 2.

La figura 5 muestra el blanqueo de la piel en función del tiempo para cremas de aceite en agua que contienen i) el 25% de propilenglicol y el 20% de aceite de coco (razón en peso PG:W de 1:1,58) y ii) la composición descrita en la tabla 1 del presente documento (PG:W de 1:2,06), y la crema de agua en aceite comercial, crema Elocon® al 0,1%. Se expone la piel a las cremas 6 horas antes de la evaluación - resultados del ejemplo 3.

La figura 6 muestra el blanqueo de la piel en función del tiempo para una crema según la invención en comparación con la crema Elocon® al 0,1% y cremas preparadas según los ejemplos 3 y 5, respectivamente, del documento WO 2008/126076 (abreviado: cremas de Perrigo). PG:W de cremas de Perrigo es de 1:3,6.

La invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Composición completa

En la tabla 1, se facilita la composición completa de la crema de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1%.

Tabla 1. Composición completa de crema de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1%.

Nombre del componente	Cantidad (mg/g)	Función	Intervalo de concentración (mg/g)	Sustitución
<u>Sustancia activa</u>				
Furoato de mometasona, micronizado 100% $\leq 20 \mu\text{m}$ 99% $\leq 15 \mu\text{m}$ 80% $\leq 5 \mu\text{m}$	1,0	Sustancia farmacológica	0,10 - 2,0	-
<u>Excipientes</u>				
Aceite de coco	80	Emoliente	30 - 300	Aceite/grasa vegetal, aceite/grasa animal, aceite mineral, aceite de éster o cera, aceite de silicio
Ácido esteárico	20	Agente emulsionante	10 - 50	ésteres alquílicos de glicerol, ésteres alquílicos de macrogol, ésteres alquílicos de polioxietilenglicol, ácidos
Estearato de macrogol	30	Agente emulsionante Solubilizador de la sustancia farmacológica	10 - 50	

ES 2 547 556 T3

Monoestearato de glicerol 40-55	30	Agente emulsionante	10 - 50	grasos, ésteres de polioxietileno-sorbitano, alquil éteres de polioxietileno, galactolípidos
Alcohol cetosteárico	70	Agente de aumento de la viscosidad	50 - 150	Alcoholes grasos
Propilenglicol	250	Disolvente Solubilizador de la sustancia farmacológica	200 - 450	
Citrato de sodio	2,7	Agente de regulación del pH	1 - 10	ácido clorhídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, tampón citrato, tampón fosfato, tampones ftalato, tampones acetato, tampones succinato
Ácido cítrico monohidratado	2,5	Agente de regulación del pH		
Agua, purificada	Hasta 1 g	Disolvente	-	-

Descripción del proceso de fabricación

5 Se dispersa furoato de mometasona en una pequeña porción de una mezcla de propilenglicol y agua. Se mezclan las partes restantes de propilenglicol y agua y se calientan hasta aproximadamente 65°C junto con citrato de sodio y ácido cítrico. Después de eso, se añade la dispersión de furoato de mometasona a la fase acuosa.

10 Se mezclan los componentes de la fase de aceite (aceite de coco, ácido esteárico, alcohol cetosteárico, estearato de macrogol) y se calientan hasta aproximadamente 70°C.

Se añade la fase de aceite a la fase acuosa. Se mezcla la emulsión y se homogeneiza y, después de eso, se enfría la crema durante agitación.

Descripción detallada del proceso de fabricación

15 1. Dispersión de furoato de mometasona.

20 Mezclar una pequeña cantidad adecuada de 2 partes de agua purificada y 1 parte de propilenglicol en un recipiente. Añadir furoato de mometasona al recipiente. Agitar la mezcla durante 5 minutos, hasta que se disperse la sustancia activa.

2. Mezclado y calentamiento de la fase acuosa hasta obtener una disolución transparente.

25 Añadir citrato de sodio, ácido cítrico monohidratado, propilenglicol y agua purificada a un recipiente. Calentar hasta 65°C ± 5°C durante mezclado a baja velocidad. Controlar que se obtiene una disolución transparente.

3. Adición de la dispersión de furoato de mometasona a la fase acuosa.

30 Añadir la sustancia activa dispersa a la fase acuosa.

4. Adición de materia prima para la fase de aceite.

Añadir todas las materias primas de la fase de aceite a un recipiente.

35 5. Fusión y calentamiento de la fase de aceite

Calentar y fundir la fase de aceite hasta 70°C ± 5°C.

40 6. Mezclado hasta obtener una disolución homogénea.

Controlar que la fase de aceite es una disolución homogénea.

7. Transferencia de la fase de aceite a la fase acuosa.

45 Transferir toda la fase de aceite a la fase acuosa.

8. Mezclado.

Mezclar las dos fases hasta que aparezca una emulsión de color blanco. Usar una velocidad de mezclado media.

9. Adición de vacío.

Añadir vacío cuidadosamente.

10. Homogeneización.

Homogeneizar la emulsión durante aproximadamente 5 - 10 minutos, mientras se agita.

11. Enfriamiento.

Enfriar la emulsión mientras se agita, hasta que la temperatura de la emulsión alcanza los 25°C.

12. Mezclado final.

Cuando la crema (emulsión) ha alcanzado una temperatura de 25°C, mezclar durante 15 minutos adicionales a baja velocidad.

Datos de estabilidad

Tras almacenamiento a 25°C/HR del 60% y 40°C/HR del 75% durante hasta 9 meses, la crema de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1% es estable tanto química como físicamente, véanse las tablas 2 y 3.

Se han almacenado muestras con la composición según la tabla 1 pero con el 20% (p/p) de propilenglicol a 25°C/HR del 60% y 40°C/HR del 75%. Están disponibles los datos de estabilidad durante hasta 12 meses, véanse las tablas 4 y 5. Los datos muestran que la composición es estable a ambas temperaturas durante el periodo investigado.

Tabla 2

Datos de estabilidad tras el almacenamiento de la composición según la tabla 1, crema de furoato de mometasona al 0,1%, n.º de lote 90016-0806-07, a 25°C/HR del 60% en tubos de 100 g de PE coextruido laminado con aluminio.

Almacenamiento Meses	Aspecto	pH	Ensayo, % de furoato de mometasona (m/m)	Sustancias relacionadas			
				Desconocida TRR = 0,77 % de área	Desconocida TRR = 1,03 % de área	Desconocida TRR = 1,07 % de área	Suma de % de área de sustancias relacionadas
0	Cumple	4,7	0,098	<0,10	<0,10	0,10	0,10
3	Cumple	4,5	0,098	<0,10	<0,10	0,11	0,11
6	Cumple	4,6	0,099	<0,10	<0,10	0,11	0,11
9	Cumple	4,6	0,099	<0,10	<0,10	0,11	0,11

Tabla 3

Datos de estabilidad tras el almacenamiento de la composición según la tabla 1, crema de furoato de mometasona al 0,1%, n.º de lote 90016-0806-07, a 40°C/HR del 75% en tubos de 100 g de PE coextruido laminado con aluminio.

Almacenamiento Meses	Aspecto	pH	Ensayo, % de furoato de mometasona (m/m)	Sustancias relacionadas			
				Desconocida TRR = 0,77 % de área	Desconocida TRR = 1,03 % de área	Desconocida TRR = 1,07 % de área	Suma de % de área de sustancias relacionadas
0	Cumple	4,7	0,098	<0,10	<0,10	0,10	0,10
3	Cumple	4,5	0,097	<0,10	0,12	0,10	0,22
6	Cumple	4,5	0,098	<0,10	0,18	0,10	0,28

Tabla 4

Datos de estabilidad tras el almacenamiento de la composición según la tabla 1 pero con el 20% (p/p) de propilenglicol, crema de furoato de mometasona al 0,1%, n.º de lote 90016-0712-14, a 25°C/HR del 60% en tubos de aluminio de 30 g.

Almacenamiento Meses	Aspecto	pH	Ensayo, % de furoato de mometasona (m/m)	Sustancias relacionadas			
				Desconocida TRR = 0,77 % de área	Desconocida TRR = 1,03 % de área	Desconocida TRR = 1,07 % de área	Suma de % de área de sustancias relacionadas
0	Cumple	4,6	0,100	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4	Cumple	4,6	0,103	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
6	Cumple	4,8	0,100	<0,10	<0,10	0,10	0,10
12	Cumple	4,6	0,102	<0,10	<0,10	0,11	0,11

n.a. = no analizado

Tabla 5

5 Datos de estabilidad de la composición según la tabla 1 pero con el 20% (p/p) de propilenglicol, crema de furoato de mometasona al 0,1%, n.º de lote 90016-0712-14, tras el almacenamiento a 40°C/HR del 75% en tubos de aluminio de 30 g.

Almacenamiento Meses	Aspecto	pH	Ensayo, % de furoato de mometasona (m/m)	Sustancias relacionadas			
				Desconocida TRR = 0,77 % de área	Desconocida TRR = 1,03 % de área	Desconocida TRR = 1,07 % de área	Suma de % de área de sustancias relacionadas
0	Cumple	4,6	0,100	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
1	Cumple	4,7	0,101	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
3	Cumple	4,7	0,105	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
6	Cumple	4,8	0,100	<0,10	0,16	0,10	0,26

10 Ejemplo 2

Comportamiento *in vivo* de la emulsión de aceite en agua del ejemplo 1

Estudio de examen VCA

15 Se ha evaluado el blanqueo de la piel para valorar la biodisponibilidad tópica de la crema de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1% facilitada en el ejemplo 1, véase la figura 1. Se ha comparado el efecto de blanqueo con la crema Elocon® al 0,1%. La crema Elocon® al 0,1% es una emulsión de agua en aceite, que contiene el 0,1% de furoato de mometasona. En la figura 1, puede observarse que el blanqueo de la piel y de ese modo la biodisponibilidad de la crema de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1% son comparables a los de la crema Elocon® al 0,1%.

20 En la figura 2, se comparó el blanqueo de la piel tras aplicar las cremas de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1% que contienen el 20% y el 30% de propilenglicol con la crema Elocon® al 0,1%. También para estas cremas, el blanqueo de la piel era comparable al de la crema Elocon® al 0,1%. Las cremas empleadas tienen una razón PG:W ratio de desde 1:1,5 hasta 1:2,8.

25 Se comparó el efecto sobre el blanqueo de la piel tras aplicar una crema de aceite en agua con un alto contenido graso (40%) y sin propilenglicol con el efecto de una crema con el 20% de propilenglicol y el 20% de grasa, véase la figura 3. Puede observarse que la presencia de propilenglicol en las formulaciones es más importante que un alto contenido graso.

30 En los estudios de examen *in vivo*, se aplicaron aproximadamente 40 mg de cada crema a un campo de prueba de 2,25 cm² ubicado en la parte anterior del antebrazo. Se retiró la aplicación no oclusiva tras una exposición durante 5 horas (figura 1) o 6 horas (figuras 2 y 3) de las cremas. Antes de aplicarse las cremas, se determinó el color de la piel comparando el color del campo de prueba con tonos en un atlas cromático (Natural Color System SS019102, 2ª ed.). Se le proporciona al blanco un índice de 4 (color 0502-Y) y se le proporcionó al color de la piel sin tratar sobre este objeto un índice de 0 (color S10-C20-Y50R).

Estudio VCA

Se realizó un estudio de ensayo con vasoconstrictores (VCA) con 30 sujetos sanos, estudio doble ciego, de un único sitio, controlado por vehículo, para las preparaciones de estudio (crema de furoato de mometasona al 0,1%, Galenica (la invención) y copia genérica de Elocon, clase III) ciego para el observador en cuanto a los agentes de comparación (crema Kenacort-T al 0,1%, crema Elocon® al 0,1% y crema Dermovat al 0,05%, clases II, III y IV respectivamente). Se aplicaron aproximadamente 50 µl de crema a un total de nueve campos de prueba de 2 cm² cada uno, ubicados en la superficie anterior de los antebrazos, no oclusivos durante 6 horas. Se midió el color de la piel antes del tratamiento (nivel inicial) y tras 1, 2, 4, 6, 18 y 24 horas tras el final del periodo de tratamiento con un instrumento Chroma-Meter CR-300 de Minolta. Se valoró el blanqueo medio total de la piel como AUC corregida según el nivel inicial para las cremas sometidas a prueba según la figura 4.

El resultado muestra que es posible obtener bioequivalencia tópica con la crema o/w descrita en comparación con la crema w/o Elocon®.

15 Propiedades antimicrobianas

Se ha sometido a una prueba de exposición la crema de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1% según la Farm. Eur. "Efficacy of Antimicrobial Preservation" ("Eficacia de la conservación antimicrobiana"). La crema o/w mostró que la formulación satisface los criterios en la Farm. Eur. 5.1.3. Así, el producto se autoconserva y tiene propiedades antimicrobianas.

Ejemplo 3

Comportamiento *in vivo* de las emulsiones de aceite en agua de la invención

Se sometieron a prueba dos composiciones de la presente invención y Elocon® al 0,1% tal como se describió en el ejemplo 2 anterior. Las composiciones de la invención tenían diferentes razones en peso PG:W, concretamente de desde 1:1,6 hasta 1:2,1. La composición con la razón en peso de 1:1,6 era de acuerdo con la composición descrita en la tabla 1 del presente documento, pero contenía el 20% p/p de coco; se redujo el contenido de agua en consecuencia. La composición con la razón en peso de 1:2,1 contenía el 25% de propilenglicol y tenía una composición tal como se describió en la tabla 1 del presente documento.

Los resultados muestran que ambas composiciones tienen efectos terapéuticos similares a los de la crema Elocon®.

35 Ejemplo 4

Comparación del comportamiento *in vivo* de una emulsión de aceite en agua según la presente invención con formulaciones según el documento WO 2008/126076 (Perrigo Israel Pharmaceuticals Ltd.)

40 Tal como se mencionó en la introducción del presente documento, en el documento WO 2008/126076 se ha descrito una composición de aceite en agua de mometasona. Sin embargo, no se han notificado estudios *in vivo*. Para comparar el comportamiento *in vivo* de composiciones según la presente invención con las del documento WO 2008/126076 (indicadas como cremas de Perrigo), se realizó un estudio de comparación.

45 Se prepararon las composiciones descritas en el ejemplo 3 (fórmula B) y el ejemplo 5 (fórmula C) de la siguiente manera:

Crema de furoato de mometasona al 0,1% con composición de Perrigo (crema comparativa según el documento WO 2008/126076)

50

Fórmula B (comparativa) en la patente WO2008/126076	
Componentes	Concentración (% en peso)
Furoato de mometasona	0,1
Ácido fosfórico	0,525
Agua purificada	53,7
Goma xantana	0,2
Carbómero 940	0,3
Fosfato de sodio dibásico anhidro (correspondiente al 1,0% en peso del heptahidrato)	0,53
Cera emulsionante (Polawax)	8,0
Alcohol bencílico	1,0
Propilenglicol	15,0
Alcohol cetosteárico	7,0
Ácido oleico	1,2
Triglicérido caprílico-cáprico	12,0

Fórmula C (invención) en la patente WO2008/126076	
Componentes	Concentración (% en peso)
Furoato de mometasona	0,075
Goma xantana	0,2
Carbómero 940	0,3
Fosfato de sodio dibásico anhidro (correspondiente al 1,0% en peso del heptahidrato)	0,53
Cera emulsionante (Polawax)	8,0
Alcohol bencílico	1,0
Propilenglicol	15,0
Alcohol cetoestearílico	7,0
Ácido oleico	1,2
Triglicérido caprílico-cáprico	12,0
Ácido fosfórico	0,525
Agua purificada	53,7

Preparación de las cremas:

- 5 Se prepara en primer lugar la fase acuosa: se dispersan la goma xantana y el carbómero 940 en agua purificada. A continuación, se mezcla el fosfato de sodio dibásico en la dispersión. Se añaden la cera emulsionante y el alcohol bencílico a la dispersión y se calienta.
- 10 Para preparar la disolución de sustancia activa, se disuelve furoato de mometasona en propilenglicol calentado.
- A continuación, se prepara la fase de aceite: se combinan y se mezclan el ácido oleico, el alcohol cetoestearílico y el triglicérido caprílico-cáprico.
- 15 Se añaden la disolución de sustancia activa y la fase de aceite a la fase acuosa.
- Se enfría la emulsión resultante. Se ajusta el pH con ácido fosfórico.
- 20 Se someten las composiciones de Perrigo y una composición según la presente invención y la crema Elocon® al 0,1% al estudio de blanqueo de la piel descrito en el ejemplo 2 anterior y se notifican los resultados en la figura 6. Los resultados demuestran claramente que las cremas de Perrigo no conducen a un efecto terapéutico similar al de la crema Elocon®, mientras que una composición de la invención tiene un efecto terapéutico similar al de la crema Elocon®.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Emulsión de aceite en agua que comprende mometasona o furoato de mometasona y propilenglicol, y la concentración de propilenglicol es de desde el 20 hasta el 45% p/p, en la que una parte de la mometasona o el furoato de mometasona está presente en forma no disuelta.
2. Emulsión de aceite en agua según la reivindicación 1, en la que la razón en peso entre el propilenglicol y el agua contenida en la emulsión de aceite en agua es de desde 1:1 hasta 1:3.
- 10 3. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mometasona o el furoato de mometasona es el único principio terapéuticamente activo.
- 15 4. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mometasona o el furoato de mometasona está presente en la emulsión en forma micronizada.
- 20 5. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el aceite es un aceite vegetal.
6. Emulsión de aceite en agua según la reivindicación 5, en la que el aceite vegetal es aceite de coco, aceite de oliva, aceite de girasol y/o aceite de canola.
- 25 7. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en la que la concentración del aceite en la emulsión o/w es de desde aproximadamente el 3 hasta el 30% p/p.
- 30 8. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más agentes emulsionantes.
- 35 9. Emulsión de aceite en agua según la reivindicación 8, en la que el uno o más agentes emulsionantes se seleccionan del grupo que consiste en ésteres alquílicos de glicerol, ésteres alquílicos de macrogol, ésteres alquílicos de polioxietilenglicol, ácidos grasos, ésteres de polioxietileno-sorbitano, alquil éteres de polioxietileno, galactolípidos.
- 40 10. Emulsión de aceite en agua según las reivindicaciones 8 a 9, en la que el uno o más agentes emulsionantes son monoestearato de glicerol 40-55, estearato de macrogol o ácido esteárico.
- 45 11. Emulsión de aceite en agua según las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente de aumento de la viscosidad.
- 50 12. Emulsión de aceite en agua según la reivindicación 11, en la que el uno o más agentes de aumento de la viscosidad son alcohol cetoestearílico.
- 55 13. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene:
 el 0,05-0,2% p/p de mometasona o furoato de mometasona,
 el 20-45% p/p de propilenglicol,
 el 3-30% p/p de un aceite vegetal,
 el 1-15% p/p de uno o más agentes emulsionantes,
 opcionalmente el 0,1-1% p/p de un agente de ajuste del pH,
 opcionalmente el 5-15% p/p de agente de aumento de la viscosidad,
 hasta el 100% p/p de agua.
- 60 14. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene:
 el 0,06-0,15% p/p de mometasona o furoato de mometasona,
 el 20-40% p/p de propilenglicol,
 el 5-15% p/p de un aceite vegetal,
 el 1-10% p/p de uno o más agentes emulsionantes,
- 65

el 0,1-1% p/p de un agente de ajuste del pH para ajustar el pH de la emulsión a aproximadamente 4-6,
 opcionalmente el 5-15% p/p de agente de aumento de la viscosidad,
 hasta el 100% p/p de agua.

15. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene:

el 0,1% p/p de mometasona o furoato de mometasona,

desde el 20 hasta el 30% p/p de propilenglicol,

desde el 5 hasta el 10% p/p de un aceite vegetal,

desde el 5-10% p/p de uno o más agentes emulsionantes,

el 0,1-1% p/p de un agente de ajuste del pH para ajustar el pH de la emulsión a aproximadamente 4-6,

el 5-10% p/p de agente de aumento de la viscosidad,

hasta el 100% p/p de agua.

16. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con la condición de que la emulsión no contenga uno o más conservantes aparte de cualquier efecto conservante relacionado con el propilenglicol.

17. Emulsión de aceite en agua que contiene:

Nombre del componente	Cantidad (mg/g)
<u>Sustancia activa</u>	
Furoato de mometasona, micronizado 100% ≤ 20 μm 99% ≤ 15 μm 80% ≤ 5 μm	1,0
<u>Excipientes</u>	
Aceite de coco	80
Ácido esteárico	20
Estearato de macrogol	30
Monoestearato de glicerol 40-55	30
Alcohol cetosteárico	70
Propilenglicol	250
Citrato de sodio	2,7
Ácido cítrico monohidratado	2,5
Agua, purificada	Hasta 1 g

en la que una parte del furoato de mometasona está presente en forma no disuelta.

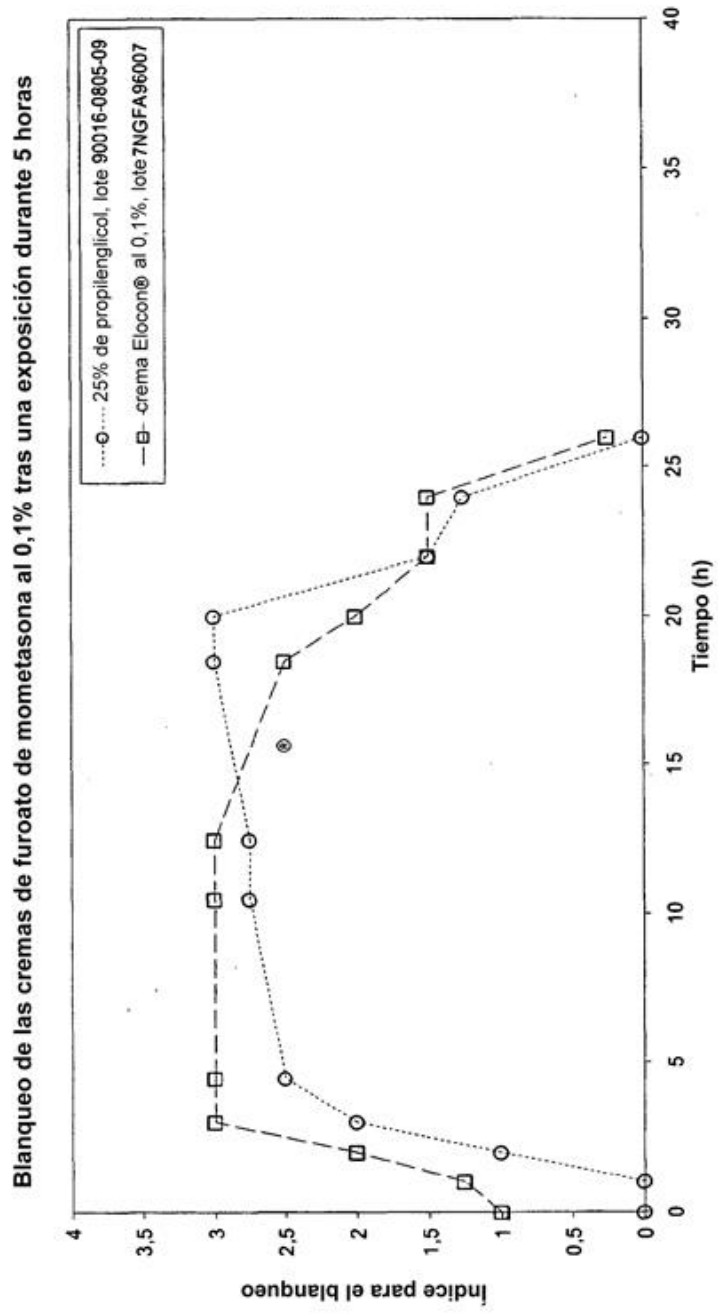


Fig. 1

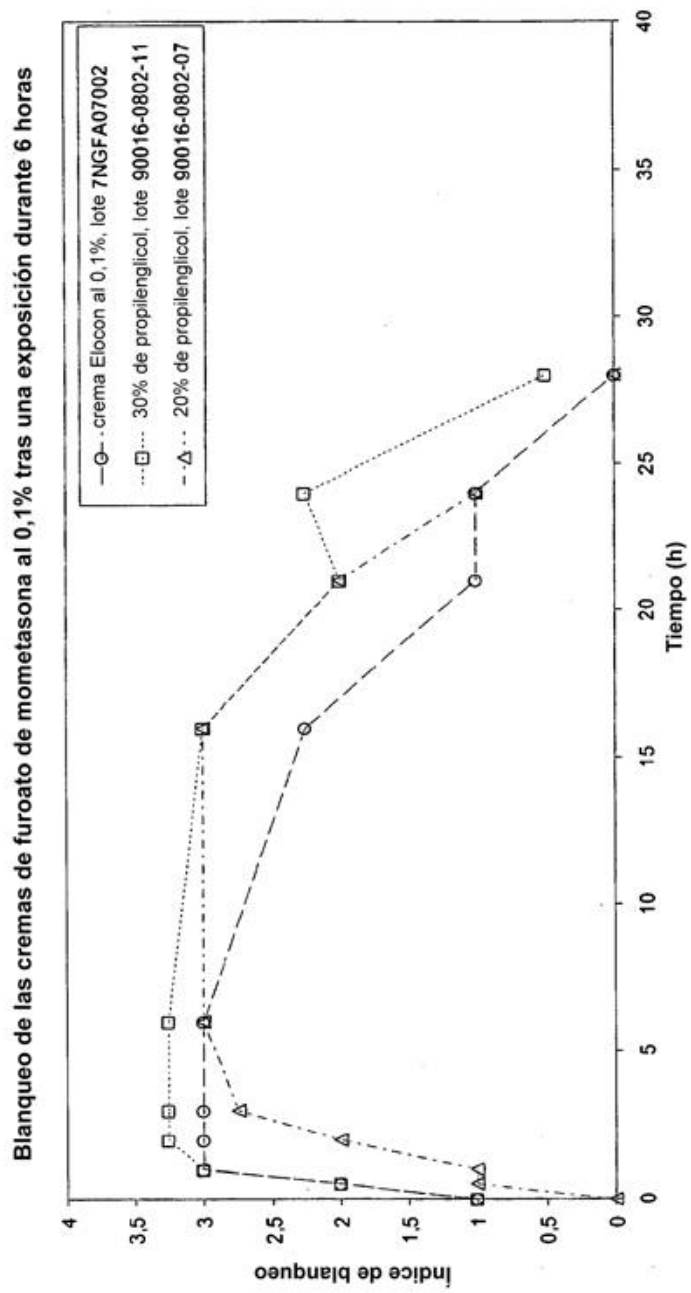


Fig. 2

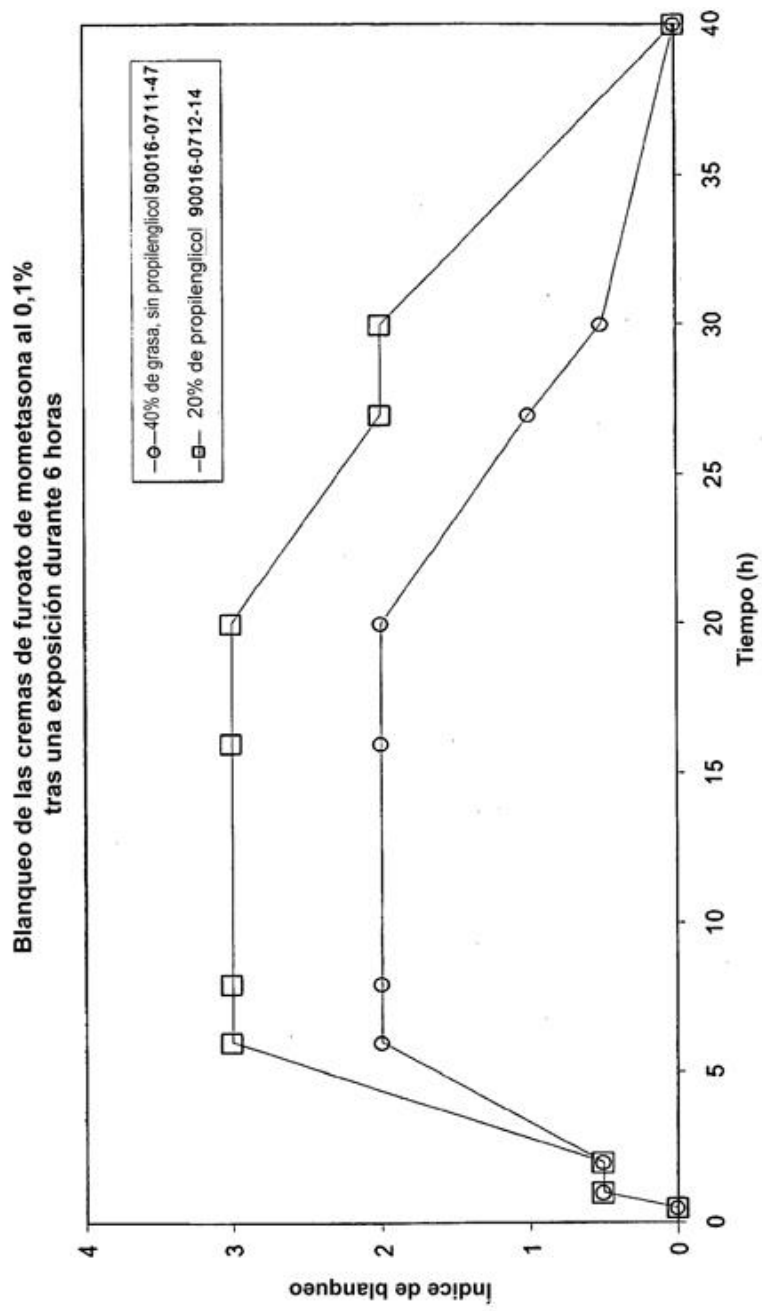


Fig. 3

AUC media de valores corregidos según el nivel inicial, corregidos según el sitio de control sin tratar e intervalos de confianza del 95% (población por protocolo)

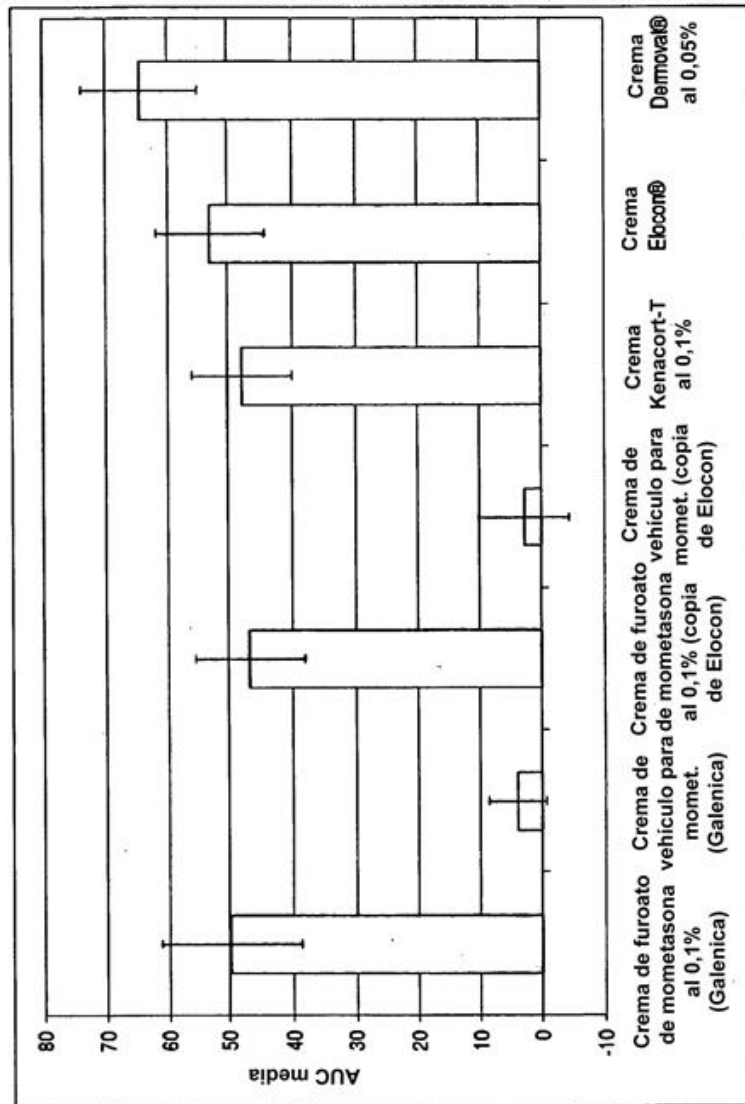


Fig. 4

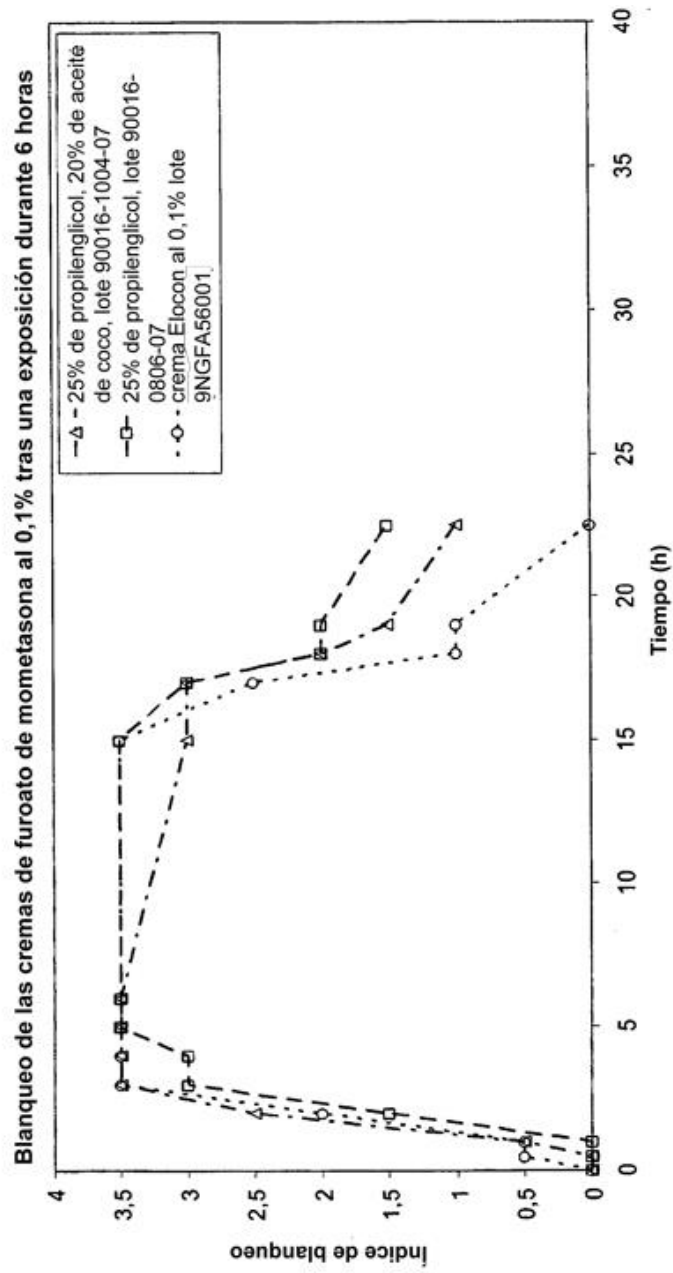


Fig. 5

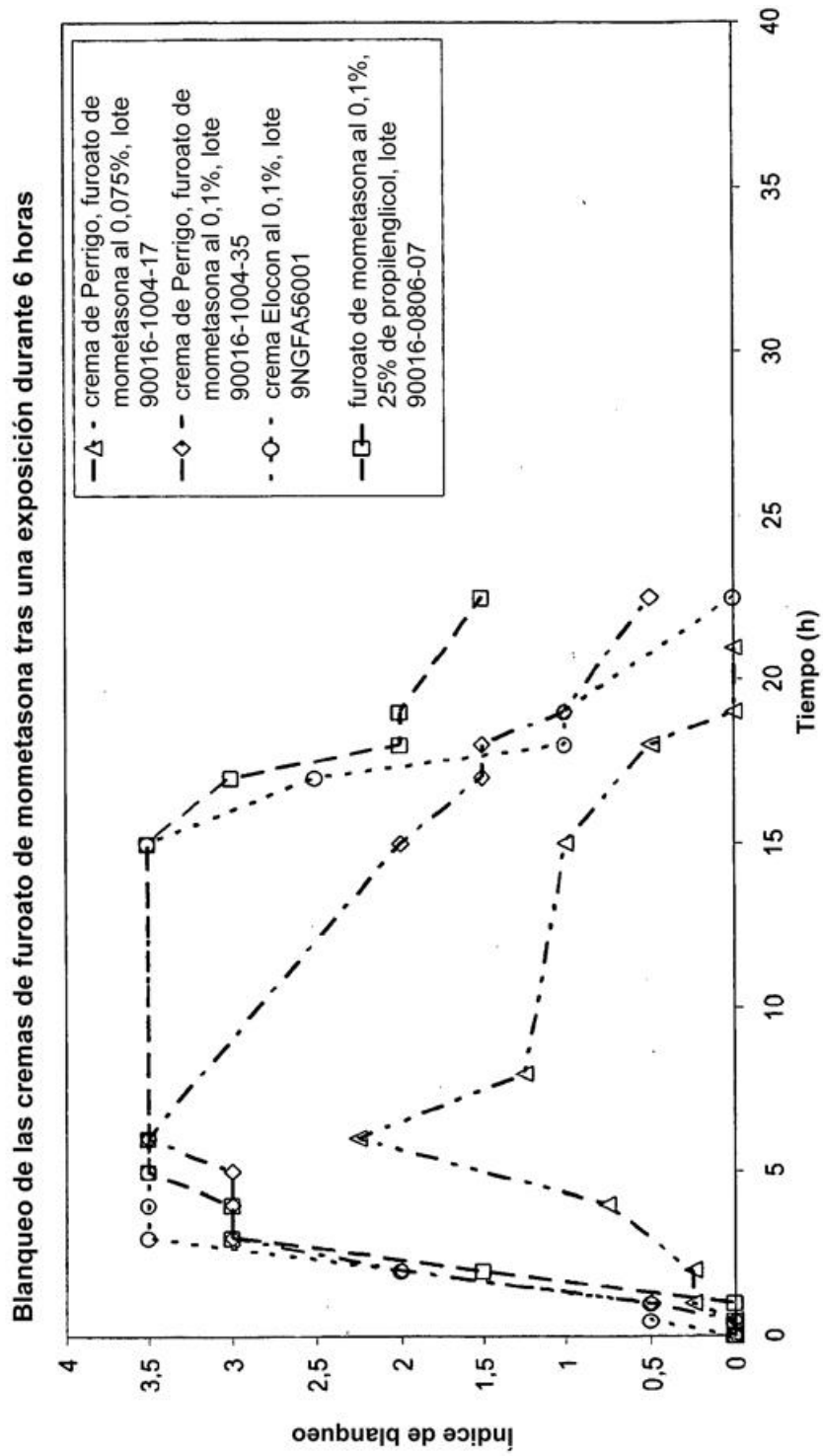


Fig. 6