

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 250**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2011** **PCT/EP2011/002369**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011** **WO11147536**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2011** **E 11719487 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016** **EP 2575822**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden furoato de mometasona**

30 Prioridad:

16.07.2010 US 365050 P
26.05.2010 EP 10382146

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2016

73 Titular/es:

ALMIRALL S.A. (100.0%)
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

EVERS, FRITJOF;
MALLWITZ, HENNING;
MEYER, RICARDA y
WILLERS, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 595 250 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden furoato de mometasona

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden furoato de mometasona. Dichas composiciones son estables y pueden aplicarse de manera segura y fácil sobre grandes áreas de superficie de la piel de un modo aceptable por la población de pacientes general. La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de dichas composiciones y a métodos de tratamiento administrando las composiciones.

Antecedentes de la invención

- 10 Los corticosteroides tópicos, como clase, demuestran acciones antiinflamatorias, antipruríticas y vasoconstrictoras. Se usan generalmente para aliviar el enrojecimiento, edema cutáneo (hinchazón), picor, encostramiento, descamación, formación de ampollas, agrietamiento, exudación y molestias de la psoriasis, dermatitis atópica (eccema atópico) y otras patologías de la piel como dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, eccema xerótico, eccema discoide, eccema venoso, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis o autoeccematización.
- 15 Comercialmente, están disponibles productos de corticosteroides tópicos como pomadas, cremas, disoluciones, espumas y lociones. La Food and Drug Administration (FDA), el Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Data Standards Manual, Dosage Form (versión 08) define una pomada como "una forma de dosificación semisólida, que contiene habitualmente menos del 20% de agua y compuestos volátiles y más del 50% de hidrocarburos, ceras o polioles como vehículo, que es generalmente para aplicación externa a la piel o las membranas mucosas"; una
- 20 crema como "una forma de dosificación semisólida, en emulsión, que contiene habitualmente más del 20% de agua y compuestos volátiles y/o menos del 50% hidrocarburos, ceras o polioles como vehículo, que es generalmente para aplicación externa a la piel o las membranas mucosas"; y una loción como "una forma de dosificación líquida, en emulsión, que es generalmente para aplicación externa a la piel". Debido a sus propiedades fisicoquímicas las lociones son más agradables de usar (aceptadas cosméticamente) por el usuario final que las pomadas o las
- 25 cremas, por ejemplo las lociones se aplican más fácilmente que las pomadas o las cremas y se usan normalmente para el tratamiento de áreas corporales grandes, para piel cubierta por cabello y sobre el cuero cabelludo peludo.

- Aunque los mecanismos de los efectos antiinflamatorios no están claros, parece haber una correlación entre los efectos terapéuticos de los corticosteroides y sus potencias vasoconstrictoras. Se han usado comúnmente ensayos vasoconstrictores para comparar y predecir las potencias terapéuticas relativas de corticosteroides aplicados por vía
- 30 tópica (McKenzie A.W., Stoughton R.B.: Method for comparing percutaneous absorption of steroids. Arch Dermatol 1962; 86: 608-610)

- El furoato de mometasona es un corticosteroide usado comúnmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios de la piel, rinitis alérgica (tal como rinitis polínica) y asma. El furoato de mometasona es un polvo fino de blanco a blanquecino que es insoluble en agua, ligeramente soluble en octanol, y moderadamente soluble en alcohol etílico.
- 35 La excepcionalmente mala solubilidad del furoato de mometasona es una limitación para el desarrollo de composiciones farmacéuticas tópicas.

Se han usado diferentes disolventes con el fin de desarrollar composiciones farmacéuticas tópicas que contienen furoato de mometasona, o bien que contienen dicho furoato de mometasona parcialmente disuelto y parcialmente suspendido o bien que contienen el fármaco totalmente disuelto debido a la presencia de agentes de solubilización.

- 40 Por tanto, el documento US 4775529 describe composiciones farmacéuticas tópicas que contienen corticosteroides (incluyendo furoato de mometasona) en una base hidroalcohólica que comprende a) el 15-50% en peso de propilenglicol, b) el 20-40% en peso de alcohol isopropílico, c) el 20-60% en peso de agua, d) el 0,1-3,0% en peso de un agente espesante y e) un tampón para ajustar el pH entre 3,0 y 6,0. Se dan a conocer otras composiciones farmacéuticas tópicas de furoato de mometasona/propilenglicol en los documentos WO 9108733, WO2004105686 y
- 45 WO2008126076.

- Por otro lado, el documento US 4808610 da a conocer composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden a) el 0,01-0,25% de furoato de mometasona, b) el 5-20% de hexilenglicol, c) el 1,0-5,0% de agua, d) el 2,0-10,0% de cera blanca, e) el 40-70% de vaselina blanca y otros componentes. El documento US 4808610 indica que cuando el furoato de mometasona se disuelve parcialmente y se suspende parcialmente en formulaciones de crema a base de
- 50 propilenglicol, las formulaciones resultantes no presentan la eficacia necesaria; y cuando el furoato de mometasona se disuelve completamente en alcohol oleílico/formulaciones de crema a base de propilenglicol, las formulaciones resultantes no sólo carecen de la actividad requerida sino que también son irritantes en una prueba dérmica en conejos. Adicionalmente, según el documento US 4808610, formulaciones que contienen agentes de solubilización

de fármacos pueden dar como resultado una escasa actividad.

Finalmente, el documento EP 1886686 describe composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden a) el 0,01-0,2% en peso de furoato de mometasona, b) el 10-90% en peso de agua y c) una combinación de al menos un alcohol aromático y al menos un disolvente seleccionado de dos grupos diferentes, y e) opcionalmente aditivos adicionales. Según el documento EP 1886686 la combinación del alcohol aromático y el disolvente aumenta la solubilidad del furoato de mometasona evitando su precipitación incluso en el caso de aumentar el contenido en agua.

Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden furoato de mometasona suspendido en formulaciones a base de hexilenglicol (es decir composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden partículas sólidas de furoato de mometasona dispersadas en formulaciones a base de hexilenglicol) son estables, presentan una eficacia comparable a composiciones de furoato de mometasona disponibles en el mercado y, debido a sus propiedades fisicoquímicas, se aplican fácilmente a la piel (fáciles de extender sobre la piel), en particular a piel cubierta por cabello, se absorben rápidamente, sin ser irritantes para la piel y, como resultado, son más agradables de usar por la población de pacientes general.

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden, basándose en el peso total de la composición:

a) del 0,01 al 0,2% en peso de furoato de mometasona,

b) del 5 al 18% en peso de hexilenglicol,

c) del 20 al 40% en peso de agua, y

d) del 25 al 70% en peso de una fase de aceite,

en las que el furoato de mometasona está suspendido (dispersado) en la composición, son estables y presentan una eficacia comparable a composiciones de furoato de mometasona disponibles en el mercado aunque tienen un contenido en agua superior y que contienen el furoato de mometasona suspendido (dispersado) en la composición y no disuelto. Además, debido a sus propiedades fisicoquímicas, dichas composiciones farmacéuticas tópicas se aplican fácilmente a la piel (fáciles de extender sobre la piel), en particular a piel cubierta por cabello, se absorben rápidamente, sin ser irritantes para la piel y, como resultado, son más agradables de usar por la población de pacientes general.

Adicionalmente, los pacientes tratados con las composiciones farmacéuticas tópicas de la invención presentaban mejores valores de hidratación cutánea y tiempos de adsorción cutánea que los pacientes tratados con composiciones de furoato de mometasona disponibles en el mercado.

La invención se refiere además a una composición tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento o la prevención de psoriasis, dermatitis atópica (eccema atópico) y otros trastornos o enfermedades de la piel.

La invención se refiere además al uso de una composición tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de psoriasis, dermatitis atópica (eccema atópico) y otros trastornos o enfermedades de la piel.

La invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto aquejado de psoriasis, dermatitis atópica (eccema atópico) y otros trastornos o enfermedades de la piel, que comprende aplicar a la zona afectada de la piel de dicho sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica tópica tal como se definió anteriormente.

Descripción detallada de la invención

Furoato de mometasona

El furoato de mometasona [17-(2-furoato) de 9 α ,21-dicloro-11 β ,17-dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona] es un corticosteroide que tiene la fórmula empírica C₂₇H₃₀Cl₂O₆, y un peso molecular de 521,4 g/mol. Según la invención, se usa preferiblemente furoato de mometasona anhidro. El furoato de mometasona anhidro es furoato de mometasona que carece de una molécula de agua asociada. El furoato de mometasona anhidro puede distinguirse del furoato de mometasona monohidratado, que es una forma hidratada de furoato de mometasona porque tiene una fórmula molecular de C₂₇H₃₀Cl₂O₆.H₂O.

Hexilenglicol

El hexilenglicol (2-metil-2,4-pentanodiol) es un líquido transparente, incoloro, viscoso que absorbe humedad cuando se expone a aire húmedo. Es miscible con agua, alcohol, éter, cloroformo, acetona y muchos otros disolventes orgánicos. El hexilenglicol tiene la fórmula empírica $C_6H_{14}O_2$, y un peso molecular de 118,2 g/mol.

5 Las composiciones farmacéuticas líquidas acuosas

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden, basándose en el peso total de la composición:

a) del 0,01 al 0,2% en peso de furoato de mometasona,

b) del 5 al 18% en peso de hexilenglicol,

10 c) del 20 al 40% en peso de agua, y

d) del 25 al 70% en peso de una fase de aceite.

En las composiciones farmacéuticas tópicas según la invención la cantidad de a) furoato de mometasona está preferiblemente en el intervalo del 0,05 al 0,15% en peso, más preferiblemente del 0,08 al 0,12% en peso basándose en el peso total de la composición.

15 La cantidad de compuesto b) hexilenglicol está preferiblemente en el intervalo del 7 al 15% en peso, más preferiblemente del 8 al 13% en peso basándose en el peso total de la composición.

La cantidad de compuesto c) agua está preferiblemente en el intervalo del 25 al 40% en peso, más preferiblemente del 25 al 35% en peso, incluso más preferiblemente del 26 al 34% en peso basándose en el peso total de la composición.

20 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas tópicas según la invención comprenden además, basándose en el peso total de la composición, d) del 25 al 70% en peso, preferiblemente del 30 al 65% en peso, más preferiblemente del 35 al 45% en peso, de una fase de aceite.

Según la invención, un aceite es una sustancia que está en un estado líquido viscoso ("oleoso") a temperatura ambiente o ligeramente más caliente, y es tanto hidrófoba (no miscible con agua) como lipófila (miscible con otros aceites). Fases de aceite adecuadas según la invención son hidrocarburos de petróleo (aceites minerales, parafinas y ceras), grasas y aceites animales y vegetales, ácidos grasos, alcoholes grasos, ceras naturales y siliconas, o mezclas de los mismos.

30 Hidrocarburos de petróleo adecuados, es decir aceites minerales, parafinas y ceras de petróleo según la presente invención son: parafina dura, parafina líquida (vaselina líquida o parafina líquida), parafina líquida ligera (vaselina líquida ligera o parafina perlíquida), parafina blanda blanca (vaselina blanca), parafina blanda amarilla (vaselina amarilla), ceras de parafina macrocristalina (que son mezclas que consisten principalmente en hidrocarburos C_{18} - C_{30} y cantidades menores de iso-alcanos y cicloalcanos con un peso molecular comprendido entre 250 y 450 g/mol y, aunque son sólidos a temperatura ambiente, tienen bajos puntos de fusión, habitualmente comprendidos entre 40°C y 60°C), ceras de parafinas microcristalinas (que consisten en compuestos C_{40} - C_{55} que contienen, además de hidrocarburos normales, grandes cantidades de iso-alcanos y naftenos con cadenas laterales de alquilo largas, formando los iso-alcanos microcristales, teniendo las ceras de parafinas microcristalinas pesos moleculares medios comprendidos entre 500 y 800 g/mol, siendo sólidas a temperatura ambiente, y teniendo puntos de fusión comprendidos entre 60°C y 90°C), o mezclas de los mismos. Hidrocarburos de petróleo preferidos son parafina dura, parafina líquida, parafina líquida ligera, parafina blanda blanca o mezcla de las mismas, prefiriéndose particularmente parafina líquida, parafina blanda blanca o mezclas de las mismas.

45 Grasas y aceites animales o vegetales adecuados según la presente invención son ésters de ácidos alcanocarboxílicos lineales y/o ramificados, saturados y/o insaturados con una longitud de cadena de 1 hasta 30 átomos de carbono y alcoholes lineales y/o ramificados, saturados y/o insaturados con una longitud de cadena de 1 hasta 30 átomos de carbono; o son ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes lineales y/o ramificados, saturados y/o insaturados con una longitud de cadena de 1 hasta 30 átomos de carbono. Estos aceites pueden seleccionarse ventajosamente del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, oleato de n-decilo, estearato de isooctilo, estearato de isononilo, isononanoato de isononilo, laurato de 2-etilhexilo, palmitato de 2-etilhexilo, cocoato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, isoeostearato de 2-etilhexilo, palmitato de 2-octildodecilo, palmitato de cetilo, oleato de oleilo, erucato de oleilo, oleato de erucilo, erucato de erucilo, así como mezclas sintéticas, semisintéticas y

naturales de tales ésters, tales como aceite de yoyoba (una mezcla natural de ésteres de ácidos monocarboxílicos monoinsaturados con una cadena C_{18} - C_{24} con también monoalcoholes monoinsaturados y con una cadena C_{18} - C_{24} larga). Otros aceites adecuados del tipo de ésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y alcoholes son ésteres metílicos de ácidos grasos, preferiblemente ésteres metílicos de ácidos grasos C_6 - C_{24} de grasas y aceites animales y vegetales tales como aceite de algodón, de cártamo, de coco, de colza, de linaza, de palma, de palmiste, de girasol, de oleína, de oliva, de orujo de oliva, de ricino, de sebo, de soja, de bogol, etc., posiblemente total o parcialmente hidrogenado, así como ácidos grasos purificados o sintéticos tales como ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico (ácido cetílico), ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido 2-etilhexanoico, ácido oleico, ácido ricinoleico, ácido eláidico, ácido petroselinico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquídico, ácido gadoleico, ácido behénico y ácido erúxico, o mezclas de los mismos.

Otras grasas o aceites animales o vegetales adecuados según la presente invención son triglicéridos de ácidos grasos, específicamente ésteres de triglicerina de ácidos alcanocarboxílicos lineales y/o ramificados, saturados y/o insaturados con una longitud de cadena de 6 hasta 24 átomos de carbono, preferiblemente de 10 hasta 18 átomos de carbono. Los ácidos grasos que esterifican las diferentes posiciones de la glicerina pueden ser diferentes, dando lugar a una gran cantidad de posibles combinaciones, incluyendo combinaciones de posición. La posición de los diferentes ácidos grasos en triglicéridos naturales no es al azar, sino que más bien depende del origen de la grasa. Los triglicéridos más sencillos son los constituidos por un único ácido graso.

Pueden elegirse ventajosamente triglicéridos de ácidos grasos, por ejemplo, del grupo que consiste en aceites naturales sintéticos, semisintéticos y naturales, as por ejemplo, grasas y aceites naturales tales como sebo de vaca, manteca de cerdo, aceite de huesos, grasas y aceites de animales acuáticos (peces, tales como arenque, bacalao o sardina; cetáceos; etc.); y grasas y aceites vegetales tales como aceite de aguacate, aceite de almendras, aceite de avellanas, aceite de palma de babasu, aceite de borraja, aceite de cacahuete, aceite de canola, aceite de cáñamo, aceite de cardo de leche, aceite de cártamo, aceite de chufa, aceite de coco, aceite de colza, aceite de comino negro, aceite de germen de trigo, aceite de girasol, aceite de linaza, aceite de nuez de macadamia, aceite de maíz, aceite de nuez, aceite de oliva y sus subproductos tales como aceite de orujo de oliva, aceite de palma y sus fracciones tales como oleína de palma y estearina de palma, aceite de onagra, aceite de rosa mosqueta, aceite de ricino, aceite de salvado de arroz, aceite de hueso de albaricoque, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de calabaza, aceite de palmiste y sus fracciones tales como oleína de palmiste y estearina de palmiste, aceite de semilla de uva, aceite de sésamo, aceite de soja, manteca de cacao, manteca de karité y similares.

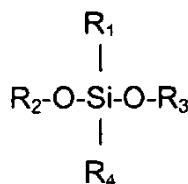
Se prefieren particularmente grasas y aceites vegetales tal como se describieron anteriormente.

Ácidos grasos adecuados según la presente invención son ácidos grasos C_6 - C_{24} de grasas y aceites vegetales y animales, tales como los descritos anteriormente, tales como aceite de algodón, de cártamo, de coco, de colza, de linaza, de palma, de palmiste, de girasol, de oleína, de oliva, de orujo de oliva, de ricino, de sebo, de soja, de bogol, etc., posiblemente total o parcialmente hidrogenados, así como ácidos grasos purificados o sintéticos tales como ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico (cetílico), ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido 2-etilhexanoico, ácido oleico, ácido ricinoleico, ácido eláidico, ácido petroselinico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquídico, ácido gadoleico, ácido behénico y ácido erúxico, o una mezcla de grado técnico de los mismos. Se prefieren ácidos grasos del tipo láurico, mirístico, palmítico, palmitoleico, esteárico, isoesteárico, 2-etilhexanoico, oleico, ricinoleico, behénico, o mezclas de los mismos, en particular, los de origen vegetal.

Alcoholes grasos adecuados según la presente invención son alcoholes grasos C_6 - C_{24} de grasas y aceites vegetales y animales tales como los descritos anteriormente, tales como aceite de algodón, de cártamo, de coco, de colza, de linaza, de palma, de palmiste, de girasol, de oleína, de oliva, de orujo de oliva, de ricino, de sebo, de soja, de bogol, etc., posiblemente total o parcialmente hidrogenados, así como alcoholes grasos purificados o sintéticos tales como alcohol caproílico, alcohol caprílico, alcohol cáprico, alcohol láurílico, alcohol mirístico, alcohol palmítico (cetílico), alcohol palmitoleico, alcohol estearílico, alcohol isoesteárico, 2-octildodecanol, alcohol 2-etilhexanoílico, alcohol oleílico, alcohol ricinoleílico, alcohol eláidico, alcohol petroselinico, alcohol linoleílico, alcohol linolénico, alcohol araquídico, alcohol gadoleílico, alcohol behenílico y alcohol erucílico, o mezclas de grado técnico de los mismos tales como alcohol cetosteárico. Se prefieren alcoholes grasos del tipo láurílico, mirístico, palmítico, palmitoleílico, estearílico, isoesteárico, 2-etilhexanoílico, oleílico, ricinoleílico y behenílico, o mezclas de grado técnico de los mismos tales como alcohol cetosteárico, en particular, los de origen vegetal.

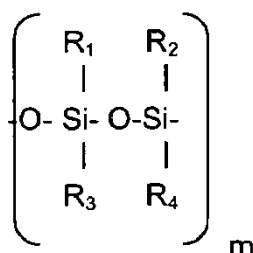
Ceras naturales adecuadas según la presente invención son la cera de candelilla, cera de carnauba, cera de Japón, cera de esparto, cera de corcho, cera de guaruma, cera de arroz, cera de caña de azúcar, cera de uricuri, cera montana, cera de abejas, cera de laca, espermaceti, lanolina de lana (cera), cera de grasa uropigial, ceras de ceresina, ceras de turba, ozoquerita, así como ceras químicamente modificadas (ceras duras) por ejemplo, ésteres de cera montana, ceras obtenidas mediante el procedimiento de Fischer-Tropsch, ceras de yoyoba hidrogenadas y ceras sintéticas.

Siliconas adecuadas según la presente invención son siliconas cíclicas y/o lineales, que pueden encontrarse como monómeros caracterizados generalmente por elementos estructurales tales como:



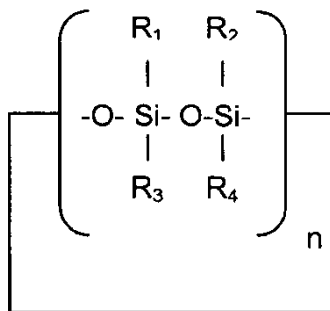
5 en los que los átomos de silicio pueden sustituirse con radicales alquilo o arilo iguales o diferentes, representados en este caso en general por grupos R_1 - R_4 .

Las siliconas lineales con unidades de siloxano adecuadas según la presente invención se caracterizan generalmente por elementos estructurales tales como:



10 en los que los átomos de silicio pueden sustituirse con radicales alquilo o arilo iguales o diferentes, representados en este caso por grupos R_1 - R_4 (lo que significa que el número de diferentes radicales no se limita necesariamente a 4), m puede adoptar valores de desde 2 hasta 200.000.

Las siliconas cíclicas adecuadas según la presente invención se caracterizan generalmente por elementos estructurales tales como:



15 en los que los átomos de silicio pueden sustituirse con radicales alquilo o arilo iguales o diferentes, representados en este caso en general por grupos R_1 - R_4 (lo que significa que el número de diferentes radicales no se limita necesariamente a 4), n puede adoptar valores de 3/2 a 20. Valores fraccionales de n indican que pueden estar presentes números impares de grupos siloxano en el anillo.

20 Los ejemplos específicos incluyen un metilsiloxano cíclico que tiene la fórmula $[(CH_3)_2SiO]_x$ en la que x es 3-6, o metilsiloxanos lineales de cadena corta que tienen la fórmula $((CH_3)_2SiO[(CH_3)_2SiO]_ySi(CH_3)_3)$ en la que y es 0-5.

Algunos metilsiloxanos cíclicos adecuados son hexametiltetrasiloxanos (D3), un sólido con un punto de ebullición de 134°C y la fórmula $[(Me_2)SiO]_3$; octametiltetrasiloxano (D4) con un punto de ebullición de 176°C, una viscosidad de 2,3 mm²/s, y la fórmula $[(Me_2)SiO]_4$; decametiltetrasiloxano (D5) (ciclometicona) con un punto de ebullición de 210°C, una viscosidad de 3,87 mm²/s, y la fórmula $[(Me_2)SiO]_5$; y dodecametiltetrasiloxano (D6) con un punto de ebullición de 245°C, una viscosidad de 6,62 mm²/s y la fórmula $[(Me_2)SiO]_6$.

Algunos metilsiloxanos lineales de cadena corta adecuados son hexametildisiloxano (MM) con un punto de ebullición de 100°C, viscosidad de 0-65 mm²/s, y fórmula Me_3SiOMe_3 ; octametiltetrasiloxano (MDM) con un punto de ebullición de 152°C, viscosidad de 1,04 mm²/s, y fórmula $Me_3SiOMe_2SiOSiMe_3$; decametiltetrasiloxano (MD2M) con un punto de ebullición de 194°C, viscosidad de 1,53 mm²/s, y fórmula $Me_3SiO(MeSiO)_2SiMe_3$; dodecametiltetrasiloxano (MD3M)

con un punto de ebullición de 229°C, viscosidad de 2,06 mm²/s, y fórmula Me₃SiO(Me₂SiO)₃SiMe₃; tetradecametilhexasiloxano (MD4M) con un punto de ebullición de 245°C, viscosidad de 2,63 mm²/s, y fórmula Me₃SiO(Me₂SiO)₄SiMe₃; y hexadecametilheptasiloxano (MD5M) con un punto de ebullición de 270°C, viscosidad de 3,24 mm²/s, y fórmula Me₃SiO(Me₂SiO)₅SiMe₃.

- 5 Además, también se incluyen siloxanos lineales de cadena larga tales como feniltrimeticona, bis(fenilpropil)dimeticona, dimeticona, dimeticonol, ciclometicona (octametilciclotetrasiloxano), hexametilciclotrisiloxano, poli(dimetilsiloxano), cetildimeticona y behenoxidimeticona.

Además, mezclas de ciclometicona e isononanoato de isotridecilo y de ciclometicona e isoestearato de 2-etilhexilo también son siliconas adecuadas según la invención.

- 10 Polioles adecuados distintos de hexilenglicol según la presente invención son preferiblemente polioles solubles en agua tales como alcoholes polihidroxilados con dos o más grupos hidroxilo en su molécula. Los ejemplos específicos pueden incluir etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,4-butilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol con pesos moleculares promedios en peso que oscilan entre 100 y 1000, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, ribosa, eritrosa, maltosa, maltitosa, maltotriosa, sacarosa, xilitol, sorbitol, treitol, eritritol, glicerol, poliglicerol y alcoholes de almidón.
- 15 Polioles preferidos distintos de hexilenglicol son etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,4-butilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol con pesos moleculares promedio en peso que oscilan entre 100 y 1000, glicerol, poliglicerol, y mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas tópicas preferidas de la invención comprenden, basándose en el peso total de la composición:

- 20 a) del 0,01 al 0,2% en peso, preferiblemente del 0,05 al 0,15% en peso, más preferiblemente del 0,08 al 0,12% en peso de furoato de mometasona,
- b) del 5 al 18% en peso, preferiblemente el 7 al 15% en peso, más preferiblemente del 8 al 13% en peso de hexilenglicol,
- 25 c) del 20 al 40% en peso, preferiblemente del 25 al 35% en peso, más preferiblemente del 26 al 34% en peso de agua, y
- d) del 25 al 70% en peso, preferiblemente del 30 al 65% en peso, más preferiblemente del 35 al 45% en peso de una fase de aceite.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas tópicas de la invención comprenden, basándose en el peso total de la composición:

- 30 a) del 0,05 al 0,15% en peso, preferiblemente del 0,08 al 0,12% en peso de furoato de mometasona,
- b) del 7 al 15% en peso, preferiblemente del 8 al 13% en peso de hexilenglicol,
- c) del 25 al 35% en peso, preferiblemente del 26 al 34% en peso de agua,
- d1) del 32 al 50% en peso, preferiblemente del 35 al 48% en peso de hidrocarburos de petróleo,
- d2) del 5 al 12% en peso, preferiblemente del 7 al 10% en peso de alcoholes grasos C₆-C₂₄, y
- 35 d3) del 0,1 al 5% en peso, preferiblemente del 0,5 al 3% en peso de polioles distintos de hexilenglicol.

En una realización adicional preferida, las composiciones farmacéuticas tópicas de la invención comprenden, basándose en el peso total de la composición:

- a) del 0,08 al 0,12% en peso de furoato de mometasona,
- b) del 8 al 13% en peso de hexilenglicol,
- 40 c) del 26 al 34% en peso de agua,
- d1) del 35 al 48% en peso de hidrocarburos de petróleo seleccionados de parafina líquida, parafina blanda blanca o mezclas de las mismas,

d2) del 7 al 10% en peso de alcoholes grasos C₆-C₂₄ seleccionados de alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol palmítico, alcohol estearílico, alcohol oleílico o mezclas de los mismos, y

d3) del 0,5 al 3% en peso de glicerol.

El valor de pH de las composiciones farmacéuticas tópicas según la invención está normalmente dentro del intervalo aceptable para administración tópica, y está preferiblemente en el intervalo de 3,0 a 6,0, más preferiblemente en el intervalo de 3,5 a 5,0.

La viscosidad de las composiciones farmacéuticas tópicas según la invención está normalmente en el intervalo de 2.000 a 15.000 mPa.s, preferiblemente en el intervalo de 2.500 a 10.000 mPa.s, más preferiblemente en el intervalo de 3.000 a 7.000 mPa.s medida a 20°C usando un reómetro DIN-Rotations (Paar Physica); sistema de medición Z 3 DIN; D= 57 1/s.

Las composiciones farmacéuticas tópicas según la invención pueden comprender además opcionalmente otros aditivos farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptables bien conocidos, tales como, por ejemplo antiirritantes, antioxidantes, agentes tamponantes (agentes de ajuste del pH), agentes quelantes, emolientes, agentes potenciadores de la penetración, agentes conservantes, agentes de solubilización, agentes espesantes, agentes humectantes, y similares, o mezclas de los mismos.

Ejemplos de antiirritantes adecuados son aloe vera, camomila, alfa-bisabolol, extracto de cola nitida, extracto de té verde, aceite de árbol de té, extracto de regaliz, alcohol batílico (α -octadecil gliceril éter), alcohol selaquílico (α -9-octadecenil gliceril éter), alcohol quimílico (α -hexadecil gliceril éter), pantenol, alantoína, cafeína u otras xantinas, ácido glicirrónico y derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

Los antioxidantes usados pueden ser cualquier antioxidante que sea adecuado o habitual para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas. Se seleccionan ventajosamente antioxidantes adecuados del grupo que consiste en aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptófano) y derivados de los mismos, imidazoles (por ejemplo ácido urocánico) y derivados de los mismos, péptidos tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y derivados de las mismas (por ejemplo anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y derivados de los mismos, ácido lipoico y derivados de los mismos (por ejemplo ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y los ésteres glicosílico, N-acetilico, metílico, etílico, propílico, amílico, butílico y laurílico, palmitoílico, oleílico, γ -linoleílico, colesterílico y glicerílico de los mismos) y sales de los mismos, tiopropionato de dilaurilo, tiopropionato de diestearilo, ácido tiopropiónico y derivados del mismo (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) y compuestos de sulfoximina (por ejemplo butioninasulfoximinas, homocisteínasulfoximina, butioninasulfonas, penta-, hexa-, heptationinasulfoximina) en dosis toleradas muy pequeñas (por ejemplo de pmol a μ mol/kg), también agentes quelantes (de metales) (por ejemplo ácidos α -hidroxigrasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina), α -hidroxiácidos (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados de los mismos, ácidos grasos insaturados y derivados de los mismos (por ejemplo ácido γ -linolénico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y derivados del mismo, ubiquinona y ubiquinol y derivados de los mismos, vitamina C y derivados (por ejemplo palmitato de ascorbilo, ascorbilfosfato de Mg, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo acetato de vitamina E), y coniferilbenzoato de benzoína, ácido rutínico y derivados del mismo, ácido ferúlico y derivados del mismo, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, ácido de resina nordihidroguaiaca, ácido nordihidroguaiarético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y derivados del mismo, manosa y derivados de la misma, zinc y derivados del mismo (por ejemplo ZnO, ZnSO₄), selenio y derivados del mismo (por ejemplo seleniometonina), estilbenos y derivados de los mismos (por ejemplo óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y los derivados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de dichos principios activos que son adecuados según la invención.

Puede usarse cualquier agente tamponante farmacéuticamente aceptable para ajustar el pH de las composiciones farmacéuticas líquidas acuosas según la invención para que esté dentro del intervalo aceptable para administración tópica, preferiblemente en el intervalo de 3,0 a 6,0, más preferiblemente en el intervalo de 3,5 a 5. Por ejemplo la inclusión en la composición de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácidos acético, cítrico, fumárico, fosfórico, clorhídrico, láctico o nítrico o similares, o una mezcla de los mismos. Se entenderá también que determinadas composiciones de la invención pueden tener un pH en el intervalo deseado sin inclusión de un agente de ajuste del pH específicamente para ese fin. Normalmente, sin embargo, está presente un sistema de tampón ácido en la composición para lograr el pH deseado. Un sistema de tampón ácido comprende un acidulante y un agente tamponante. Los expertos en la técnica conocerán acidulantes adecuados e incluyen de manera ilustrativa ácidos acético, cítrico, fumárico, clorhídrico, fosfórico, láctico y nítrico y similares, y mezclas de los mismos. Los expertos en la técnica conocerán asimismo agentes tamponantes adecuados e incluyen de manera ilustrativa metafosfato de potasio, fosfato de potasio, fosfato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio y similares, y mezclas de los mismos.

Los emolientes adecuados, que pueden usarse en la composición de la presente invención incluyen, por ejemplo, dodecano, escualano, colesterol, isohexadecano, isononanoato de isononilo, éteres de PPG, vaselina, lanolina, aceite de cártamo, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de soja, ésteres de ácidos carboxílicos de poliol, derivados de los mismos, y similares, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de agentes potenciadores de la penetración adecuados pueden incluir, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidina, dimetilformamida (DMF), alantoína, urazol, N,N-dimetilacetamida (DMA), decilmetilsulfóxido, monolaurato de polietilenglicol, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de glicerol, lecitina, las azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, particularmente 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona, alcoholes, glicerina, ácido hialurónico, transcuto, y similares, y combinaciones de los mismos. Determinados componentes de aceite (por ejemplo, determinados aceites vegetales tales como, por ejemplo, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón y aceite de maíz) también pueden presentar propiedades potenciadoras de la penetración.

Ejemplos de conservantes adecuados para impedir la contaminación microbiana son alquilparabenos, particularmente metilparabeno, propilparabeno y butilparabeno; benzoato de sodio; hidroxitolueno butilado; hidroxianisol butilado; ácido etilendiaminatetraacético; clorobutanol; alcohol bencílico; alcohol feniletílico; ácido deshidroacético; ácido sórbico; sorbato de potasio; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; y mezclas de los mismos. La cantidad de conservante generalmente utilizada variará dependiendo del conservante seleccionado.

Ejemplos de agentes de solubilización son, por ejemplo, tensioactivos no iónicos de al menos uno de los siguientes grupos: productos de la adición de 1 a 30 moles de óxido de etileno y/o de 0 a 5 moles de óxido de propileno sobre alcoholes grasos C_8 - C_{22} lineales, ácidos grasos C_{12} - C_{22} y alquilfenoles que contienen de 8 a 15 carbonos en el grupo alquilo; alquil y/o alqueniologoglicósidos que contienen de 8 a 22 carbonos en el grupo alquilo y análogos etoxilados de los mismos; productos de adición de 1 a 15 moles de óxido de etileno con aceite de ricino y/o aceite de ricino hidrogenado; productos de adición de 15 a 60 moles de óxido de etileno con aceite de ricino y/o aceite de ricino hidrogenado; ésteres parciales de glicerol y/o sorbitano con ácidos grasos insaturados o saturados, lineales o ramificados que contienen de 12 a 22 carbonos y/o ácidos hidroxicarboxílicos que contienen de 3 a 18 átomos de carbono y productos de adición de los mismos con de 1 a 30 moles de óxido de etileno; mezclas de glicéridos alcoxilados y glicerina alcoxilada, ésteres parciales de poliglicerol (grado de autocondensación promedio de 2 a 8), polietilenglicol (peso molecular promedio en peso de 400 a 5000), trimetilolpropano, pentaeritritol, alcoholes de azúcar (por ejemplo sorbitol), alquilglucósidos (por ejemplo metilglucósido, butilglucósido, laurilglucósido) y poliglucósidos (por ejemplo celulosa) con ácidos grasos saturados y/o insaturados, lineales o ramificados que contienen de 12 a 22 carbonos y/o ácidos hidroxicarboxílicos que contienen de 3 a 18 carbonos y productos de adición de los mismos con 1 a 30 moles de óxido de etileno; ésteres mixtos de pentaeritritol, ácidos grasos, ácido cítrico y alcohol graso y/o ésteres mixtos de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 carbonos, metilglucosa y polioles, preferiblemente glicerol o poliglicerol; fosfatos de mono-, di- y trialquilo y fosfatos de mono-, di- y/o tri-PEG-alquilo y sales de los mismos; copolímeros de bloque, por ejemplo dipoli-hidroxiestearato de polietilenglicol-30; emulsionantes de polímeros; polialquilenglicoles y alquil gliceril éteres. Agentes de solubilización particularmente preferidos son productos de la adición de 1 a 30 moles de óxido de etileno y/o de 0 a 5 moles de óxido de propileno sobre alcoholes grasos C_8 - C_{22} lineales tales como alcoholes láurico, miristílico, cetílico (palmítico), estearílico, oleílico y ricinoleílico, o mezclas de grado técnico de los mismos tales como alcohol cetoestearílico o alcohol palmitoleílico.

Puede incluirse un agente espesante o agente potenciador de la viscosidad para espesar generalmente las composiciones farmacéuticas líquidas. Aunque puede incluirse cualquier agente espesante adecuado en las composiciones de la presente invención, un agente espesante preferido, cuando se usa, incluye uno o más de goma arábica, ácido algínico, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio o sodio, alcohol cetoestearílico, metilcelulosa, etilcelulosa, glicerina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, poli(alcohol vinílico), povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón, tragacanto de almidón y goma xantana, y cualquier combinación de los mismos. Agentes espesantes más preferidos son glicerina, hidroxipropilmetilcelulosa y goma xantana, y cualquier combinación de las mismas.

Los ejemplos de agentes humectantes (sustancias químicas que aumentan las propiedades de extensión y penetración de un líquido disminuyendo su tensión superficial) incluyen uno o más tensioactivos catiónicos, tales como cloruro de benzalconio; tensioactivos no iónicos tales como copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno; aceites y glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tales como mono- y diglicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno (6)), aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); ésteres de polioxietileno-sorbitano, tales como polisorbato 20 y polisorbato 80; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, tales como laureato de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de glicerilo, tales como monoestearato de glicerilo; ésteres de sorbitano, tales como monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano y monoestearato de sorbitano; ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo monoestearato de glicerilo; tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, lauril éter sulfato de sodio; o ácidos grasos y sales de los mismos, tales como ácido

oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica tópica tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento o la prevención de psoriasis, dermatitis atópica (eccema atópico) y otros trastornos o enfermedades de la piel, tales como dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, eccema xerótico, dishidrosis, eccema discoide, eccema venoso, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis o autoeccematización.

La composición farmacéutica tópica de la invención se formula preferiblemente en forma de una crema.

La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica tópica tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de psoriasis, dermatitis atópica (eccema atópico) y otros trastornos o enfermedades de la piel, tales como dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, eccema xerótico, dishidrosis, eccema discoide, eccema venoso, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis o autoeccematización.

La invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto aquejado de psoriasis, dermatitis atópica (eccema atópico) y otros trastornos o enfermedades de la piel, tales como dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, eccema xerótico, dishidrosis, eccema discoide, eccema venoso, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis o autoeccematización, que comprende aplicar a la zona afectada de la piel de dicho sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica tópica tal como se definió anteriormente.

El método de uso de la composición farmacéutica tópica de la invención es mediante aplicación para cubrir completamente la zona afectada, formando una barrera oclusiva. La frecuencia de aplicación habitual es una vez al día, aunque puede lograrse una terapia de mantenimiento adecuada para algunos pacientes con una aplicación menos frecuente.

Los siguientes ejemplos se facilitan con el fin de proporcionar a un experto en la técnica una explicación suficientemente clara y completa de la presente invención, pero no deben considerarse limitativos de los aspectos esenciales de su sujeto, tal como se expone en las partes precedentes de esta descripción.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se preparó una crema según la invención que tenía la composición indicada en la table 1 (% en peso basándose en el peso total de la composición)

Tabla 1 - Crema de furoato de mometasona

Componentes	% en peso
Furoato de mometasona	0,1
Parafina líquida	17,5
Parafina blanda blanca	26,5
Alcohol cetosteárico ¹	7,2
Cetosteáril éter de macrogol ²	2,8
Alcohol cetílico	1,0
Hexilenglicol	10,0
Glicerol	1,0
Goma xantana	0,1
Agua purificada	hasta el 100 %
pH ajustado a 3.5-4.5	
¹ Alcohol cetosteárico emulsionante tipo A	
² Que tiene 20-30 unidades de óxido de etileno por molécula	

Se preparó dicha crema de la siguiente manera:

1) Fase de aceite: Se añadieron parafina blanda blanca, parafina líquida, alcohol cetosteárico, cetosteáril éter de macrogol y alcohol cetílico a un recipiente principal equipado con agitador de ancla y homogeneizador. Se calentaron los componentes hasta 70°C y se fundieron mientras se agitaba hasta obtener una mezcla homogénea.

2) Fase de goma xantana: Se dispersó previamente goma xantana en hexilenglicol.

3) Fase de agua: Se añadió aproximadamente el 90% en peso de la cantidad total de agua a un recipiente de acero

inoxidable y se calentó hasta 70°C. Se añadió un agente de ajuste del pH al agua y se disolvió mientras se agitaba. Se añadió la fase de goma xantana (etapa 2) mientras se homogeneizaba.

4) Combinación: Se transfirió la fase acuosa caliente de la etapa (3) al recipiente principal mientras se agitaba y posteriormente se homogeneizaba.

5) Se enfriaron las fases combinadas hasta 25°C mientras se agitaba.

6) Se dispersó previamente furoato de mometasona en glicerol. Se diluyó esta dispersión con el agua purificada restante y entonces se transfirió a la emulsión mientras se homogeneizaba.

Ejemplo 2

Se midió la viscosidad de la crema del ejemplo 1 a 20°C usando un reómetro a DIN-Rotations (Paar Physica); sistema de medición Z 3 DIN; D= 57 1/s.

Adicionalmente, se midió la viscosidad de una crema de mometasona disponible comercialmente tal como ECURAL® Fettcreme 0,1% de Essex Pharma GmbH (ejemplo comparativo 1) usando las mismas condiciones de medición.

Según la información de producto, cada gramo de ECURAL® Fettcreme 0,1% contiene: 1 mg de furoato de mometasona en una base de crema de hexilenglicol; ácido fosfórico; estearato de propilenglicol; alcohol estearílico y cetearth-20; dióxido de titanio; octenilsuccinato de almidón de aluminio; cera blanca; vaselina blanca; y agua purificada. El contenido en agua de ECURAL® Fettcreme es de aproximadamente el 3 al 5% en peso.

Los resultados se indican en la tabla 2.

Tabla 2 - Valores de viscosidad

Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1
aprox. 5.000 mPa.s	aprox. 20.000 mPa.s

A partir de los resultados experimentales puede concluirse que la crema del ejemplo 1 (según la invención) puede aplicarse más fácilmente que la crema del ejemplo comparativo 1 (disponible comercialmente).

Ejemplo 3

Se usó un ensayo vasoconstrictor que medía la palidez de la piel (ensayo descrito por McKenzie y Stoughton, Arch. Dermatol., 86, 608-610 (1962)) para determinar la bioequivalencia de la crema del ejemplo 1 (según la invención) con respecto a ECURAL® Fettcreme 0,1% (ejemplo comparativo 1)

Población de estudio: Se investigaron 30 sujetos con piel sana en la zona de los campos de prueba, que demuestran vasoconstricción adecuada frente a corticosteroides, con edades de 18 años o superiores.

Rendimiento de la prueba: Aplicación no oclusiva tópica individual a campos de prueba ubicados en la superficie volar de los antebrazos. Se midió el color de la piel en los campos de prueba tratados y no tratados usando cromametría. Además, se evaluó clínicamente del grado de vasoconstricción en comparación con los campos de prueba no tratados.

Eficacia: En las condiciones en el presente ensayo vasoconstrictor, se mostró la biodisponibilidad tópica de la crema del ejemplo 1 mediante un fuerte efecto de palidez. El fuerte efecto de palidez de la crema del ejemplo 1 era comparable al efecto del ejemplo comparativo 1. Se observaron AUC medias similares para la crema del ejemplo 1 (según la invención) y para el ejemplo comparativo 1 (disponible comercialmente). Se mostró la biodisponibilidad tópica de las formulaciones activas mediante medición cromamétrica y evaluación clínica.

Ejemplo 4

Se usó también un bioensayo de psoriasis para la actividad de corticosteroides tópicos - prueba en placa de psoriasis (ensayo descrito por Dumas y Scholtz, Acta Dermatovener (Stockh), 52, 43-48 (1972)) para determinar la bioequivalencia de la crema del ejemplo 1 (según la invención) frente a crema ECURAL 0,1% (ejemplo comparativo 1).

Se incluyeron veintidós sujetos masculinos o femeninos. Se descamaron los campos de prueba en piel con psoriasis

y se trataron de manera oclusiva a lo largo de un periodo de estudio de 12 días.

La crema del ejemplo 1 demostró un fuerte efecto positivo en el tratamiento de psoriasis. El efecto antipsoriásico de la crema del ejemplo 1 era comparable al efecto observado para el ejemplo comparativo 1 basándose en las mediciones sonográficas y la evaluación clínica global. No se observó mejora clínica para el vehículo libre de principio activo.

5

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica tópica que comprende, basándose en el peso total de la composición:

a) del 0,01 al 0,2% en peso de furoato de mometasona,

b) del 5 al 18% en peso de hexilenglicol,

5 c) del 20 al 40% en peso de agua, y

d) del 25 al 70% en peso de una fase de aceite,

en la que el furoato de mometasona está suspendido (dispersado) en la composición.

10 2. Composición según la reivindicación 1, en la que la cantidad total de a) furoato de mometasona está en el intervalo del 0,05 al 0,15% en peso, preferiblemente del 0,08 al 0,12% en peso basándose en el peso total de la composición.

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la cantidad total de b) hexilenglicol está en el intervalo del 7 al 15% en peso, preferiblemente del 8 al 13% en peso basándose en el peso total de la composición.

15 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad total de c) agua está en el intervalo del 25 al 40% en peso, preferiblemente del 25 al 35% en peso, más preferiblemente del 26 al 34% en peso basándose en el peso total de la composición.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad total de d) fase de aceite está en el intervalo del 30 al 65% en peso, basándose en el peso total de la composición.

6. Composición según la reivindicación 1, que comprende basándose en el peso total de la composición:

20 a) del 0,01 al 0,2% en peso, preferiblemente del 0,05 al 0,15% en peso de furoato de mometasona,

b) del 5 al 18% en peso, preferiblemente del 7 al 15% en peso de hexilenglicol,

c) del 20 al 40% en peso, preferiblemente del 25 al 35% en peso de agua, y

d) del 25 al 70% en peso, preferiblemente del 30 al 65% en peso de una fase de aceite.

7. Composición según la reivindicación 6, que comprende, basándose en el peso total de la composición:

25 a) del 0,05 al 0,15% en peso, preferiblemente del 0,08 al 0,12% en peso de furoato de mometasona,

b) del 7 al 15% en peso, preferiblemente del 8 al 13% en peso de hexilenglicol,

c) del 25 al 35% en peso, preferiblemente del 26 al 34% en peso de agua,

d1) del 32 al 50% en peso, preferiblemente del 35 al 48% en peso de hidrocarburos de petróleo,

d2) del 5 al 12% en peso, preferiblemente del 7 al 10% en peso de alcoholes grasos C₆-C₂₄, y

30 d3) del 0,1 al 5% en peso, preferiblemente del 0,5 al 3% en peso de polioles distintos de hexilenglicol.

8. Composición según la reivindicación 7, que comprende, basándose en el peso total de la composición:

a) del 0,08 al 0,12% en peso de furoato de mometasona,

b) del 8 al 13% en peso de hexilenglicol,

c) del 26 al 34% en peso de agua,

d1) del 35 al 48% en peso de hidrocarburos de petróleo seleccionados de parafina líquida, parafina blanda blanca o mezclas de las mismas,

d2) del 7 al 10% en peso de alcoholes grasos C₆-C₂₄ seleccionados de alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol palmítico, alcohol estearílico, alcohol oleílico o mezclas de los mismos, y

5 d3) del 0,5 al 3% en peso de glicerol.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende además agentes antiirritantes, agentes antioxidantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, emolientes, agentes potenciadores de la penetración, agentes conservantes, agentes de solubilización, agentes espesantes, agentes humectantes o mezclas de los mismos.

10 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene un valor de pH en el intervalo de 3,0 a 6,0.

11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se formula en forma de una crema.

15 12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de psoriasis, dermatitis atópica y otros trastornos o enfermedades de la piel.

13. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de psoriasis, dermatitis atópica y otros trastornos o enfermedades de la piel.