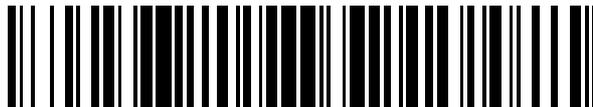


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 973**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/44** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2010 PCT/EP2010/052243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.08.2010 WO10094806**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2010 E 10708746 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2398457**

54 Título: **Una formulación tópica de propionato de clobetasol de nivel bajo para tratar trastornos de la membrana mucosa y de la piel**

30 Prioridad:

**23.02.2009 US 208369 P**  
**22.02.2010 US 660181**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.02.2017**

73 Titular/es:

**ABIGO MEDICAL AB (100.0%)**  
**Ekonomivägen 5**  
**436 33 Askim, SE**

72 Inventor/es:

**SMITH, JAN G.**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 599 973 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Una formulación tópica de propionato de clobetasol de nivel bajo para tratar trastornos de la membrana mucosa y de la piel

5

**Antecedentes de la invención**Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones tópicas con una alta estabilidad química de propionato de clobetasol a dosis baja, y métodos de uso, adecuadas para el tratamiento tópico de estados de la membrana mucosa y de la piel asociados a trastornos que incluyen psoriasis, eccema y otras formas de dermatitis y también el uso tópico en y asociado a la boca, tal como liquen plano. En particular, la invención se refiere a un vehículo acuoso basado en propilenglicol como disolvente y agente de retención de la humedad, e hidroxistearato de macroglicerol como emulsionante no iónico que sorprendentemente puede mantener bajas concentraciones de clobetasol. Más específicamente, la invención se refiere a un vehículo que mantiene concentraciones de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,05% en peso de 17-propionato de clobetasol, más preferiblemente de aproximadamente el 0,02 al 0,025%, incluso más preferiblemente el 0,025% en peso de 17-propionato de clobetasol.

10

15

20

Antecedentes de la invención

La dermatitis es una inflamación superficial de la piel, caracterizada por formación de vesículas, eritema, edema, exudado, lesiones con escamación o costras y picor intenso. Pueden distinguirse diferentes tipos de dermatitis: dermatitis de contacto, provocada por sustancias irritantes en contacto con la piel o por sustancias no irritantes, a las que el sujeto es alérgico; dermatitis atópica, caracterizada por fuerte picor y un curso crónico; y dermatitis seborreica, una enfermedad de escamación que afecta principalmente a la cara y al cuero cabelludo.

25

30

Una forma particular de dermatitis es la psoriasis, una enfermedad recurrente hiperproliferativa, inflamatoria, crónica, que afecta a la piel y a las articulaciones. En su forma más típica, provoca que sobre la piel aparezcan manchas escamosas, rojas, gruesas, denominadas placas psoriásicas. La piel se acumula rápidamente en esos lugares y adquiere una apariencia blanca plateada. A menudo las placas se producen sobre la piel de los codos, las rodillas, el cuero cabelludo, la zona lumbar, la cara, las palmas y plantas de los pies pero puede afectar a cualquier lugar de la piel.

35

40

La gravedad y el curso de la psoriasis pueden variar ampliamente dependiendo del individuo, pero en general este estado vuelve a aparecer a lo largo de la vida del individuo lo que provoca angustia psicológica y social importante, que impacta notablemente sobre la calidad de vida. Aproximadamente el 15 por ciento de las personas con psoriasis tiene inflamación de las articulaciones lo que produce síntomas de artritis. Este estado se denomina artritis psoriásica. No se conoce el mecanismo exacto que desencadena la proliferación anómala de las células, aunque los investigadores creen que la psoriasis se produce cuando señales defectuosas en el sistema inmunológico provocan que las células de la piel crezcan demasiado rápidamente. Hay muchos tratamientos disponibles pero tratar la psoriasis es un reto debido a su naturaleza recurrente crónica.

45

50

Otra forma de dermatitis o de inflamación de la epidermis es el eccema, estados persistentes de la piel que incluyen sequedad y erupciones en la piel que vuelven a aparecer. Otros estados de la membrana mucosa y de la piel incluyen trastornos en la boca, en la vagina, el ano, las orejas y los ojos. El liquen plano es una enfermedad mucocutánea crónica que afecta a la piel y la mucosa oral, y se presenta en forma de pápulas, lesiones o erupciones.

55

60

Los tratamientos tópicos realizados aplicando agentes a la piel que frenan o normalizan la reproducción celular excesiva y reducen la inflamación, habitualmente están en la primera línea de defensa en el tratamiento de la psoriasis y otros trastornos de la piel. Los corticosteroides tópicos son el tratamiento más prescrito para la psoriasis suave a moderada y también pueden complementar otros tratamientos de psoriasis para la psoriasis moderada a grave. Esto es cierto para muchos de los estados asociados a mucosidad y piel anteriores. Su eficacia depende de la capacidad de la molécula de corticosteroide para activar receptores de corticosteroides y de la capacidad del vehículo para administrar el principio activo a través de la piel. El principio activo se formula comúnmente en una base humectante en varias formas, incluyendo lociones y pomadas, que proporcionan una capa de aceite sobre la superficie de la piel, ayudando a evitar que el agua se evapore de la superficie de la piel. Esto ayuda a reducir la sequedad, la escamación y el picor en estados de la piel tales como eccema.

65

Si se usan corticosteroides de manera prolongada sobre grandes áreas de la membrana mucosa o de la piel, pueden absorberse en el cuerpo. Esto aumenta el riesgo de efectos secundarios locales, tales como adelgazamiento de la piel, y de efectos secundarios sistémicos, tales como supresión suprarrenal, cuando las glándulas suprarrenales llegan a ser incapaces de regular las hormonas que son liberadas en el cuerpo; y de taquiflaxia, cuando el cuerpo desarrolla inmunidad a un determinado régimen de tratamiento. Además, la necesidad de una

aplicación prolongada puede ser una tarea abrumadora para muchos pacientes. El escaso cumplimiento del tratamiento a lo largo del tiempo, debido a un vehículo no deseado, puede producir deficientes resultados del tratamiento.

5 El tratamiento insatisfactorio del trastorno tiene un considerable impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente, con pacientes que se quejan sobre la suciedad causada por los agentes tópicos usados. Por tanto, es esencial tener una formulación que de manera adecuada administre esteroides tópicos para evitar efectos secundarios innecesarios y garantizar un resultado positivo del tratamiento.

10 El propionato de clobetasol es un corticosteroide muy potente y es una de las terapias tópicas más comunes usadas para la psoriasis. La eficiencia, tolerabilidad y aplicabilidad de los agentes tópicos se relaciona directamente con los vehículos empleados. Por tanto, para conseguir una terapia tópica óptima, es importante la composición del vehículo y su acción física sobre la piel. Los vehículos comunes son mezclas complejas que consisten en componentes diversos que pertenecen a varios grupos, es decir bases hidrófilas y lipófilas, emulsionantes, agentes formadores de gel, conservantes y antioxidantes. La elección adecuada del vehículo, con respecto a las propiedades del principio activo incorporado, es de suma importancia para maximizar el efecto terapéutico en el lugar de aplicación.

20 El propionato de clobetasol está comercialmente disponible en composiciones para aplicación tópica en forma de loción, pulverizador, crema o champú, en una concentración en peso del 0,05%. Además, se han propuesto en la técnica anterior diversas composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden propionato de clobetasol, que reivindican el uso de portadores o excipientes particulares.

25 La patente estadounidense nº 5.972.920 reivindica una formulación caracterizada por un compuesto portador formado por una combinación de dos componentes en una razón de volumen de aproximadamente 50/50, en la que un primer componente portador se selecciona del grupo que consiste esencialmente en alcohol etílico y alcohol isopropílico y un segundo componente portador se selecciona del grupo que consiste esencialmente en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, palmitato de octilo, isononanoato de octilo y estearato de isocetilo. La formulación también comprende un tensioactivo aniónico.

30 El documento WO 2006115987 a nombre de Dow Pharmaceutical Sciences proporciona un método para tratar la psoriasis, pulverizando una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de propionato de clobetasol sobre la piel con psoriasis, usando un tratamiento diario durante al menos 4 semanas. La composición preferida es una formulación de pulverizador de propionato de clobetasol al 0,05%, que contiene alcohol, miristato de isopropilo, un tensioactivo aniónico tal como laurilsulfato de sodio, y opcionalmente un compuesto antimicrobiano tal como un compuesto antifúngico como ácido undecilénico.

40 La patente estadounidense nº 6.579.512 se refiere a una composición tópica farmacéutica de pulverizador de un corticosteroide, que consiste esencialmente en propionato de clobetasol y miristato de isopropilo. La composición también comprende un alcohol y un propelente.

45 Según la patente estadounidense n.º 5.990.100, el miristato de isopropilo es un agente activo para tratar la psoriasis y puede combinarse como primer agente activo con un agente antipsoriásico conocido (segundo agente activo), lo que da una composición multiactiva de agente más eficaz. El agente antipsoriásico conocido puede ser un corticosteroide. La composición también comprende laurilsulfato de sodio y polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitán) como emulsionantes (o dispersantes o tensioactivos) en un vehículo de agua/etanol. En una realización menos preferida el vehículo puede ser un sistema de aceite, tal como grasa o aceite o grasa sintética tal como vaselina.

50 El documento WO 2004093722 notifica una composición que comprende al menos una polihidroxilactona o un compuesto de ácido polihidroxílico seleccionado de un ácido polihidroxialdónico, una lactona polihidroxialdónica, un ácido polihidroxialdurónico, una lactona polihidroxialdurónica, un ácido polihidroxialdórico, lactona polihidroxiadórica, y una lactona de ácido orgánico que tiene dos o más grupos hidroxilo o ketohidroxilo. Pueden incorporarse a la composición agente activos, que incluyan propionato de clobetasol.

55 Galderma dio a conocer emulsiones antiinflamatorias de aceite en agua (O/W), que contienen: a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente antiinflamatorio esteroideo, en particular propionato de clobetasol; b) un sistema propenetrante que incluye al menos un glicol propenetrante y por lo menos un agente propenetrante; un emulsionante polimérico o no polimérico o un agente gelificante (documentos WO2007104895 y WO2007104897). En ambos casos son sistemas de propenetración preferidos: propilenglicol y dimetil isosorbida; propilenglicol y etanol; propilenglicol, monoetiléter de dietilenglicol y laurato de propilenglicol; propilenglicol y metilpirrolidona; propilenglicol, dimetil isosorbida y etanol; propilenglicol, metilpirrolidona y alcohol oleico.

65 En una realización preferida, la composición comprende de desde el 0,025% hasta el 0,5% en peso y preferencialmente el 0,05% en peso de propionato de clobetasol en relación al peso total de la composición. El agente propenetrante se selecciona preferiblemente de propilenglicol, dipropilenglicol y dipelargonato de propilenglicol. Más preferiblemente, el agente propenetrante es propilenglicol.

El documento WO2007020349 reivindica una emulsión de aceite en agua aplicable por vía tópica que contiene al menos un agente biológicamente activo y que comprende también: a) una fase grasa, cuya cantidad oscila de desde aproximadamente el 35% hasta el 50% en peso; b) de desde aproximadamente el 1% hasta el 15% en peso de un sistema emulsionante no iónico; c) de desde aproximadamente el 1% hasta el 30% en peso de al menos un agente propenetrante; y d) de desde aproximadamente el 5% hasta el 50% en peso de agua. La fase grasa se emulsiona por medio de un sistema emulsionante no iónico (tensioactivo no iónico) con una fracción hidrófila predominante.

El documento EP1360958 se refiere a una formulación liposómica de propionato de clobetasol. Este tipo de composición permite el uso de bajas concentraciones del principio activo (entre el 0,01 y el 0,03%), lo que representa una elevada concentración del producto en la piel. Las concentraciones preferidas oscilan de desde el 0,02 hasta el 0,025% de propionato de clobetasol, siendo el óptimo el 0,025%.

Otros documentos de la técnica anterior proponen el uso de clobetasol en combinación con al menos un principio activo adicional tal como calcitriol (Vitamina D) (véanse por ejemplo los documentos WO 2008110815, EP1854466, EP 1875916, patente estadounidense n.º 2005281850, patente estadounidense n.º 2006009426 y documento FR 2848454); un derivado de progesterona (EP1473300); una prostaglandina (WO03092617); o tazaroteno (CA2282682). El documento FR 2912655 da a conocer un producto de dos compartimentos compuesto por un primer compartimento que tiene una composición anhidra que comprende un análogo de vitamina D, y un segundo compartimento que tiene una composición que comprende un corticosteroide, preferiblemente propionato de clobetasol.

El documento EP 2016935 da a conocer una composición farmacéutica para aplicación tópica de compuestos escasamente solubles.

Tal como se mostró anteriormente, los corticosteroides dermatológicos, y en particular el propionato de clobetasol, se han proporcionado en una variedad de formulaciones tópicas tales como cremas, lociones, geles y similares con la intención de aumentar la eficiencia de la administración. Sin embargo, aunque permiten una aplicación localizada, directa del agente activo en la superficie de la piel, estas formulaciones no han proporcionado una solución completa de los problemas relacionados con la aplicación tópica de los corticosteroides.

Un primer problema en la preparación de composiciones dermatológicas es la eficiencia de la administración. Un segundo problema es la estabilidad, tanto del principio activo como de los componentes auxiliares en la formulación. Un problema adicional es la tolerabilidad, en particular con respecto a excipientes que no provocarían irritación.

Además, los corticosteroides tópicos pueden absorberse a través de la piel y viajar por el torrente sanguíneo. Esto puede constituir un problema, en particular cuando se tratan amplias zonas del cuerpo y pueden provocar efectos secundarios no deseados, como supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). Por tanto, sería deseable un tratamiento con una baja dosis de clobetasol. Las anteriores formulaciones con baja dosis, por ejemplo la fabricación extemporánea de Apoteksbolaget AB en Suecia, son estables durante un máximo de 3 meses.

Comúnmente se prescriben pomadas para la psoriasis, en parte debido a la percepción de que son más potentes y en parte debido a la percepción de que la hidratación de las placas de psoriasis es beneficiosa en sí misma. Sin embargo, los vehículos con base de pomada están entre los menos atractivos para los pacientes debido a su sensación de suciedad y de grasa. Los aspectos molestos del vehículo probablemente reducen el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes. Debe evitarse la interrupción de esteroides tópicos para impedir un "rebrote" de la psoriasis.

Actualmente, el propionato de clobetasol tópico es uno de los tratamientos más usados para la psoriasis y su seguridad y eficacia se definen bien en la bibliografía médica. Sin embargo, las formulaciones actuales de clobetasol presentan desventajas. Las cremas y pomadas son grasas y difíciles de aplicar en áreas grandes, desventajas que impactan de manera negativa en el cumplimiento del tratamiento y en la calidad de vida. El uso de otras formas farmacéuticas se restringe a breves periodos de tiempo debido al riesgo de efectos secundarios.

También se ha propuesto una formulación liposomal en la bibliografía de patente, con una cantidad reducida del principio activo. Sin embargo, los liposomas son difíciles de preparar, caros y presentan problemas de estabilidad química. Por tanto, es deseable una formulación no liposomal eficiente, con alta estabilidad química y que pueda contener bajas dosis de clobetasol, para el tratamiento exitoso de la psoriasis.

La presente invención mostró, para nuestra sorpresa, que un vehículo acuoso basado en propilenglicol e hidroxiestearato de macroglicol puede mantener sorprendentemente bajas concentraciones de clobetasol y al mismo tiempo la formulación mostró que tenía una muy buena estabilidad química, proporcionando en consecuencia al producto una sorprendentemente larga durabilidad.

## Sumario de la invención

La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas mejoradas que contienen propionato de clobetasol o similares para su uso en el tratamiento de la psoriasis y de otros trastornos inflamatorios de la piel y de la membrana mucosa que incluyen psoriasis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y dermatitis seborreica y otras formas de dermatitis, y también su uso tópico asociado a la boca, tal como liquen plano. La formulación tiene una buena estabilidad química, lo que produce una larga durabilidad. Además, se da a conocer un método mejorado para el tratamiento de la psoriasis y de los trastornos inflamatorios relacionados de la piel que usan formulaciones novedosas basadas en propilenglicol como disolvente y agente de retención de la humedad, e hidroxistearato de macroglicerol como emulsionante no iónico.

A este respecto, antes de explicar en detalle al menos una realización de la invención, debe entenderse que la invención no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y a las disposiciones de los componentes explicados en la siguiente descripción.

La invención puede tener otras realizaciones y puede practicarse y realizarse de diversas maneras. Además, debe entenderse que la fraseología y terminología empleadas en el presente documento son para fines de descripción y no debe considerarse como limitantes.

### Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas de la misma

La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas mejoradas que contienen propionato de clobetasol para su uso en el tratamiento de la psoriasis y de otros trastornos inflamatorios de la membrana mucosa y de la piel que incluyen psoriasis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y dermatitis seborreica y otras formas de dermatitis y también su uso tópico asociado a la boca, tal como liquen plano. La formulación tiene una buena estabilidad química, lo que produce una larga durabilidad.

En particular, la invención se refiere a un vehículo acuoso basado en propilenglicol como disolvente y agente de retención de la humedad, e hidroxistearato de macroglicerol como emulsionante no iónico que puede mantener concentraciones de clobetasol sorprendentemente bajas. Más específicamente, la invención se refiere a un vehículo que mantiene concentraciones de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 0,05% en peso de 17-propionato de clobetasol, más preferiblemente aproximadamente el 0,02 al 0,025%, incluso más preferiblemente el 0,025% en peso de 17-propionato de clobetasol.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se proporcionan preferiblemente en forma de una loción, un gel, gel oromucoso, una disolución, una dispersión o suspensión líquida o un aerosol que comprende propionato de clobetasol en un medio aceptable farmacéuticamente adecuado. En determinadas realizaciones, la composición puede estar en forma de un aceite, una emulsión o una preparación semisólida como una crema o una pomada, en combinación con una base adecuada para este tipo de composiciones.

Una forma preferida es un aerosol, porque es fácil de usar y no es tan sucio como otros medicamentos tópicos. Para la administración del aerosol la composición puede envasarse en una botella equipada con un cierre de bomba de pulverizador que puede accionarse mecánicamente por el paciente, o en un envase o botella de aerosol equipada con un actuador y cargada con un propelente.

Tal como se dijo anteriormente, el propionato de clobetasol se ha propuesto en la técnica anterior en varias composiciones farmacéuticas para aplicación tópica. En dichas formulaciones, el propionato de clobetasol está presente en aproximadamente del 0,01 al 10% (%p/p), más preferiblemente en aproximadamente del 0,01% al 1% (%p/p), lo más preferiblemente en la cantidad de 0,05%p/p en relación al peso total de la composición.

Sólo en el caso de una formulación liposomal, en la que el principio activo tiene que encapsularse en liposomas, ha sido posible reducir su concentración.

Los solicitantes han encontrado ahora que una preparación tópica para la piel altamente eficaz para el tratamiento de la psoriasis y otros trastornos de la membrana mucosa y de la piel, puede proporcionarse utilizando como vehículo una combinación de agua y glicol como disolvente para favorecer la penetración en la piel y la retención de la humedad, junto con un compuesto emulsionante no iónico particular (también denominado dispersante o tensioactivo) para asegurar la completa dispersión del principio activo en el vehículo y aumentar la estabilidad física de la composición.

Un ejemplo preferido de un glicol adecuado para administrar propionato de clobetasol a la epidermis es propilenglicol o 1,2-propanodiol. El emulsionante preferido es hidroxistearato de macroglicerol 40 o Cremophor® RH 40.

Según una realización preferida de la presente invención, el vehículo contiene propilenglicol como disolvente a una proporción de entre el 4% y el 10%, además de agua a una proporción de entre el 70% y el 85% y de hidroxistearato de macroglicerol como emulsionante a una proporción de entre el 4% y el 10%. Más preferiblemente, el propilenglicol está presente en la cantidad de aproximadamente el 5,000% (%p/p), agua en la cantidad de aproximadamente el 80% e hidroxistearato de macroglicerol en la cantidad de aproximadamente el

5,000% (%p/p). Sobre una base de peso, la razón de compuesto disolvente con respecto a compuesto emulsionante es desde 2,5:1 hasta 1:2,5. Preferiblemente la razón es de 1,5:1 a 1:1,5, y lo más preferiblemente la razón es 1:1.

5 Además de los componentes anteriores, el vehículo de la composición de la invención puede contener pequeñas cantidades de otros excipientes tales como estabilizadores o antioxidantes para mejorar la estabilidad del producto, conservantes, edulcorantes artificiales, etc. Antioxidantes preferidos son edetato disódico (EDTA) y galato de propilo, preferiblemente en cantidades del 0,1% y el 0,02% p/p, respectivamente. Los conservantes preferidos son sorbato de potasio y parabenos de alquilo (parahidroxibenzoatos de metilo y propilo), en los que el sorbato de potasio puede ayudar también a aumentar la solubilidad en agua, si se desea. El sorbato de potasio se usa preferiblemente en la cantidad de 0,2% p/p y los dos conservantes de parabeno en la cantidad del 0,2% y el 0,05% p/p, respectivamente. El edulcorante preferido es sacarina, preferiblemente en la cantidad del 0,1% p/p.

15 Ventajosamente, la composición del vehículo puede contener componentes adicionales. Un ejemplo tal es un polímero sintético soluble en agua, preferiblemente polivinilpirrolidona (o PVP o povidona o polividona), que tiene actividad de formación de película y/o de aumento de la viscosidad y/o de la suspensión. La polivinilpirrolidona se usa preferiblemente en una cantidad del 8,000 al 10,000% (%p/p) y lo más preferiblemente en la cantidad del 9,000% (%p/p).

20 En otra realización preferida según la presente invención, la composición incluye adicionalmente una pequeña cantidad de al menos un compuesto adicional biológicamente activo, preferiblemente seleccionado de ácido hialurónico y derivados del mismo, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable y en particular hialuronato de sodio; y ácido 18-β-glicirretínico. El ácido hialurónico, un mucopolisacárido que se produce de forma natural, y su sal de sodio, puede usarse de manera útil en la composición de la invención debido a sus propiedades de hidratación, de lubricación y humectantes, mientras que el ácido 18-β-glicirretínico (también conocido como enoxolona) tiene propiedades antiinflamatorias y de acondicionamiento sobre la piel. El hialuronato de sodio se usa preferiblemente en la cantidad del 0,01% y el ácido 18-β-glicirretínico en la cantidad del 0,03% en peso, sobre el peso total de la composición.

30 La polivinilpirrolidona, el ácido hialurónico o su sal de sodio, el ácido 18-β-glicirretínico y sus diversas combinaciones posibles, junto con los principales componentes del vehículo agua/glicol/hidroxiestearato de macroglicol identificados anteriormente, pueden actuar de manera sinérgica para mejorar la disponibilidad del principio activo en el área afectada de la piel. En la formulación de la invención, el propionato de clobetasol penetra fácilmente en la piel para disminuir las placas de psoriasis y minimizar la inflamación.

35 Una composición particularmente preferida de la invención contiene:

Componente:	Cantidad (%p/p)
Propionato de clobetasol	0,025%
Agua purificada	80,265%
Povidona K30	9,000%
Propilenglicol	5,000%
Hidroxiestearato de macroglicol 40	5,000%
Sorbato de potasio	0,200%
Parahidroxibenzoato de metilo	0,200%
Parahidroxibenzoato de propilo	0,050%
Edentato de disodio	0,100%
Sacarina de sodio	0,100%
Enoxolona	0,030%
Galato de propilo	0,020%
Hialuronato de sodio	0,010%
Total	100,000%

40 El solicitante ha encontrado que en la composición de la invención el propionato de clobetasol, difundido en el vehículo, realiza un efecto antiinflamatorio poderoso y muestra una efectividad óptima a baja concentración. De hecho, la alta eficiencia de la formulación permite administrar concentraciones eficaces del principio activo incorporado a la piel y su persistencia, de manera que pueda llevar a cabo mejor sus efectos terapéuticos.

45 Por consiguiente, con respecto a la técnica anterior, la presente invención proporciona una formulación nueva, alternativa de propionato de clobetasol al 0,025% p/p que es fácil de preparar, usando componentes convencionales de bajo coste, estables, fáciles de aplicar y fácilmente tolerados por los pacientes para resolver los problemas de cumplimiento sin comprometer la eficacia requerida. Además, dicha formulación puede permitir periodos más prolongados de tratamiento sin producir efectos adversos significativos.

50 Tal como se usa en el presente documento, los términos "formulación" y "composición" son intercambiables.

Según una discusión adicional sobre la manera de uso y de operación de la presente invención, la misma debe ser evidente a partir de la descripción anterior. Por consiguiente, no se proporcionará una discusión adicional en relación a la manera de uso y operación.

- 5 Con respecto a la descripción anterior entonces se sabe que las relaciones dimensionales óptimas para las partes de la invención, que incluyen variaciones en tamaño, materiales, forma, función y forma de operación, ensamblaje y uso, se consideran fácilmente evidentes y obvias para un experto en la técnica.

Por tanto, se considera lo anterior como ilustrativo sólo de los principios de la invención.

10

Ejemplo 1

*Preparación de la formulación de clobetasol*

- 15 La composición del producto y la función de los materiales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. La composición del producto y función de los materiales

Nombre del material	Cantidad [g/100g]	Función	Ref. a patrón
Povidona K-30	9,00	Aglutinante	Ph Eur
Propilenglicol	5,00	Codisolvente miscible en agua	Ph Eur
Hidroxiestearato de macrogolglicerol (Aceite de ricino hidratado PEG-40)	5,00	Agente emulsionante	Ph Eur
Parahidroxibenzoato de metilo	0,20	Conservante antimicrobiano	Ph Eur
Parahidroxibenzoato de propilo	0,05	Conservante antimicrobiano	Ph Eur
Sorbato de potasio	0,20	Conservante antimicrobiano	Ph Eur
Galato de propilo	0,02	Antioxidante	Ph Eur
Edetato de disodio	0,10	Agente quelante	Ph Eur
Hialuronato de sodio	0,01	Humectante	Certificado de análisis
Sacarina de sodio	0,10	Agente edulcorante	Ph Eur
Enoxolona (ácido glicirretínico)	0,03	Agente saborizante	Ph Eur
Propionato de clobetasol	0,025	Sustancia activa	BP
Agua, purificada	Hasta 100g	Disolvente	Ph Eur

- 20 El producto se produce en cuatro fases, fabricado uno por uno y finalmente mezclados todos.

Fase I

- 25 Se agitó el agua y se calentó hasta 50°C en un recipiente de acero inoxidable. Se añadieron Povidona K-30, sacarina de sodio y edetato de disodio y se mezclaron hasta que se disolvieron en el citado orden. Se disolvió completamente cada componente antes de que se añadiera el siguiente. Se enfrió la fase hasta 25° C y se añadió sorbato de potasio.

Fase II

- 30 En recipiente separado, se calentó hidroxiestearato de macrogolglicerol hasta 50°C. Debe añadirse propionato de clobetasol mientras se mezcla para disolver.

Fase III

- 35 En un recipiente separado se calentó propilenglicol hasta 50°C. Se añadieron parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, galato de propilo y enoxolona (ácido glicirretínico) en el citado orden mientras se mezcla para disolver. Se disolvió completamente cada componente antes de que se añadiera el siguiente.

40 Fase IV

En un recipiente separado se disolvió hialuronato de sodio en agua a 25°C.

## ES 2 599 973 T3

Se añadieron la fase II, III y IV al equipo procesador Fryma (Fryma-Maschinen AG, Rheinfelden, Suiza) en el citado orden mientras se mezcla para disolver.

5 Se envasó el producto en botellas PET de 300 ml con 300 g en cada botella.

Se almacenó el producto a 5 °C/amb, durante no menos de 12 h antes del llenado. Se envasó el producto en botellas PET de 300 ml con 300 ml en cada botella. Se llenaron como mínimo 30 botellas.

10 La producción, llenado y etiquetado de los productos tuvo lugar en APLS, Apoteket AB, Production & Laboratories, Kungens kurva, Suecia.

Ejemplo 2:

15 *Preparación de una formulación estable también para otros principios activos*

Este es el procedimiento general para producir un producto estable para varios principios activos en un vehículo acuoso que comprende propilenglicol como disolvente y agente de retención de la humedad, e hidroxistearato de macroglicerol como emulsionante no iónico. El producto se produce en cuatro fases, fabricado uno por uno y finalmente mezclados todos.

Fase I

25 Se agitó el agua y se calentó hasta 50°C en un recipiente de acero inoxidable. Se añadieron Povidona K-30, sacarina de sodio y edetato de disodio y se mezclaron hasta que se disolvieron en el citado orden. Se disolvió completamente cada componente antes de que se añadiera el siguiente. Se enfrió la fase hasta 25° C y se añadió sorbato de potasio.

Fase II

30 En un recipiente separado, se calentó hidroxistearato de macroglicerol hasta 50°C. El principio activo tal como el propionato de clobetasol del ejemplo 1 debe añadirse mientras se mezcla para disolver.

Fase III

35 En un recipiente separado, se calentó propilenglicol hasta 50°C. Se añadieron parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, galato de propilo y enoxolona (ácido glicirretínico) en el citado orden mientras se mezcla para disolver. Cada componente se disolvió completamente antes de que se añadiera el siguiente.

Fase IV

40 En un recipiente separado se disolvió hialuronato de sodio en agua a 25°C.

45 Se añadieron la fase II, III y IV al equipo procesador Fryma en el citado orden mientras se mezcla para disolver.

Se envasó el producto en botellas PET de 300 ml con 300 g en cada botella.

50 Se almacenó el producto a 5 °C/amb, durante no menos de 12 h antes del llenado. Se envasó el producto en botellas PET de 300 ml con 300 ml en cada botella. Se llenaron como mínimo 30 botellas.

55 La producción, llenado y etiquetado de los productos tuvo lugar en APLS, Apoteket AB, Production & Laboratories, Kungens kurva, Suecia.

Ejemplo 3

*Prueba de estabilidad de la formulación de clobetasol*

60 El objetivo de esta prueba era establecer la caducidad del gel oromucoso de propionato de clobetasol al 0,025%. Se realizaron pruebas físicas, químicas y microbiológicas sobre el producto para verificar y documentar la estabilidad. El estudio se realizó sobre un lote técnico fabricado en una planta piloto de Fryma Process Equipment.

El producto se fabricó según el ejemplo 1.

65 El producto se envasó en botellas PET de 300 ml (PET Power art. N.º 02803001A) con tapón a prueba de manipulación (PET Power art. n.º 201539-2PE). Se almacenaron las muestras durante 24 meses a 5°C/ amb y 25°C/HR del 60% respectivamente y durante 6 meses a 40°C/HR del 75% durante hasta 6 meses.

El producto se sometió a las siguientes pruebas: apariencia (microscópica y visual), pH, recuento aeróbico viable total, ausencia de *E. coli*, viscosidad y ensayo de propionato de clobetasol, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y sorbato de potasio.

5

Resultado

La cantidad de sustancia activa (propionato de clobetasol) está dentro de los límites (0,0225-0,0275% (p/p)) en todos los análisis. La cantidad varió entre el 0,0241-0,0250% (p/p). La cantidad de los conservantes (parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y sorbato de potasio) estaba dentro de los límites en todos los análisis. No se observaron cambios significativos en el contenido de conservantes. No se encontró degradación de productos.

10

Los exámenes visuales muestran un cambio en la apariencia dependiente de la temperatura. Inicialmente, el producto consiste en un líquido transparente ligeramente amarillo. Tras seis meses de almacenamiento a 25°C/HR del 60% y dos meses de almacenamiento a 40°C/HR del 75%, se observó un color amarillo más claro. El cambio en el color es más apreciable a 40°C/HR del 75% que a 25°C/HR del 60%.

15

Sin embargo, el producto es homogéneo y transparente en todas las pruebas. No se apreció un cambio significativo en la apariencia entre los seis y 24 meses de almacenamiento a 25°C/HR del 60% y entre dos y seis meses de almacenamiento a 40°C/RH del 75% respectivamente. No se aprecia un cambio significativo en la apariencia a 5/amb. El origen del color amarillo deriva de la Povidona K30 disuelta en agua. Se espera que el cambio en la apariencia sea aceptable para el paciente. En el microscopio no se han observado cambios significativos en la apariencia y todos los análisis estaban dentro de los límites.

20

El pH estaba dentro de los límites (4,5-7,0) y varió entre 5,3-5,5 en todos los análisis.

25

En todas las pruebas, los análisis microbiológicos estaban dentro de los límites. No se econcontró *Escherichia coli* inicialmente o tras el almacenamiento. Se encontraron menos de 1 cfu/g de bacteria y hongos en todos los análisis.

No se han observado cambios en la viscosidad dependientes de la temperatura de almacenamiento o del tiempo de almacenamiento.

30

Los resultados obtenidos a partir de este estudio de estabilidad indican un periodo de conservación del gel oromucoso de propionato de clobetasol al 0,025% de al menos 24 meses a 25°C/HR del 60%.

35

Ejemplo 4

*Uso de la formulación de clobetasol para el tratamiento de la psoriasis*

La formulación de clobetasol se usa por vía tópica en forma de un aerosol para tratar la psoriasis. La formulación se pulveriza sobre las áreas afectadas, evitando la piel sana, una vez al día hasta que se logran resultados satisfactorios. Siguiendo este régimen inicial, sobre las áreas afectadas de la piel se utiliza una dosis de mantenimiento de una vez a la semana.

40

Ejemplo 5

45

*Uso de la formulación de clobetasol para el tratamiento de liquen plano*

La formulación de clobetasol se usa por vía oral para tratar el liquen plano en un régimen de tratamiento de seis semanas. Durante las primeras dos semanas se hacen gárgaras con 5 ml de la formulación de clobetasol por la mañana y por la noche. Las siguientes dos semanas, se hacen gárgaras con 5 ml de la formulación una vez al día. Durante las semanas cinco y seis, se hacen gárgaras con 5 ml de la formulación de clobetasol una vez cada dos días hasta el final del régimen de tratamiento.

50

55

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica para uso tópico, que comprende del 0,005% al 0,05% en peso de 17-propionato de clobetasol, en un vehículo acuoso que comprende propilenglicol como disolvente y agente de retención de la humedad, y un emulsionante, en la que el emulsionante consiste en hidroxistearato de macroglicerol.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende del 0,02 al 0,025% en peso de 17-propionato de clobetasol.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende el 0,025% en peso de 17-propionato de clobetasol.
- 20 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el propilenglicol está presente en una proporción de entre el 4% y el 10%, agua en una proporción de entre el 70% y el 85% e hidroxistearato de macroglicerol en una proporción de entre el 4% y el 10%.
- 25 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el propilenglicol está presente en la cantidad del 5,000% (%p/p), agua en la cantidad del 80% e hidroxistearato de macroglicerol en la cantidad del 5,000% (%p/p).
- 30 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, que además contiene edetato de sodio y/o galato de propilo como antioxidantes.
- 35 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el edetato de sodio y/o galato de propilo están presentes en cantidades del 0,1% p/p y del 0,02% p/p, respectivamente.
- 40 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que además contiene un conservante seleccionado del grupo que consiste en sorbato de potasio y parahidroxibenzoatos de alquilo y/o un edulcorante.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que contiene sorbato de potasio en la cantidad del 0,2% p/p.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, que contiene un componente adicional seleccionado del ácido hialurónico, una sal farmacéuticamente aceptable del ácido hialurónico y ácido 18-β-glicirretínico.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en forma de loción, gel, gel oromucoso, crema, pomada, aceite, emulsión, disolución, dispersión o suspensión líquida o aerosol.
12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de estados de la membrana mucosa y de la piel asociados a trastornos que incluyen liquen plano, psoriasis, eccema, dermatitis de contacto, dermatitis atópica; dermatitis seborreica y otras formas de dermatitis.