

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 733**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2010 PCT/EP2010/002929**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.11.2010 WO2010130435**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2010 E 10722600 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2429490**

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

30 Prioridad:

12.05.2009 DK 200900602

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

25.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 613 733 T3

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

DESCRIPCIÓN

Emulsión de aceite en agua de mometasona

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de una emulsión de aceite en agua, en particular, una crema. La composición tiene una estabilidad y un efecto terapéutico excelentes.

10

Antecedentes de la invención

La solubilidad excepcionalmente baja de furoato de mometasona ha retardado el desarrollo de formulaciones tópicas eficaces, económicas y cosméticamente elegantes. Las cremas de mometasona existentes en el mercado hoy en día se basan todas en emulsiones de agua en aceite.

15

Una de las tareas más difíciles para los formuladores es incorporar fármacos poco solubles en agua en productos eficaces. Se considera que mejorando la solubilidad de los fármacos lipófilos se mejora la biodisponibilidad del producto. Por tanto, se prefieren generalmente las formulaciones en las que el principio activo está en estado disuelto. Normalmente el principio activo es en forma solubilizada cuando penetra en la piel. Por tanto, también se considera generalmente como una ventaja que el principio activo esté en forma solubilizada en la formulación tópica con el fin de obtener una respuesta terapéutica adecuada.

20

Antecedentes de la invención

25

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

30

El documento WO 91/08733 (Schering Corp) se refiere a una emulsión de aceite en agua (o/w) que comprende un principio farmacológico activo lipófilo (por ejemplo mometasona). Los ejemplos muestran la necesidad de usar N-metil-2-pirrolidona con el fin de potenciar el efecto vasoconstrictor. En los ejemplos se usa propilenglicol en una concentración del 10% p/p.

35

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

40

El documento US 6,075,056 se refiere a una composición que contiene dos principios farmacológicos activos diferentes, concretamente un esteroide y un agente antifúngico. La composición puede formularse como crema y puede emplearse propilenglicol preferiblemente en concentraciones del 3-15%.

45 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una emulsión de aceite en agua (o/w) que contiene mometasona como principio farmacológico activo. Además, la emulsión contiene un alcano C₄-diol, en el que los dos grupos hidroxilo están unidos a dos átomos de carbono diferentes y en el que el alcano C₄ puede ser una cadena lineal o ramificada. El alcano C₄-diol puede ser un butanodiol (butilenglicol) tal como 1,3-butano-diol. La sustancia preferida es butilenglicol.

50

Según se muestra a partir de los ejemplos en el presente documento, una emulsión o/w de la presente invención proporciona una biodisponibilidad y un efecto terapéutico de mometasona que es comparable al de la emulsión w/o comercializada (crema Elocon®). Tal como se comenta brevemente en la introducción, la vista general ha sido que con el fin de lograr una respuesta terapéutica adecuada es de máxima importancia disponer del fármaco activo disuelto o solubilizado en la composición. Por tanto, considerando la naturaleza lipídica de furoato de mometasona, hasta ahora, se ha considerado disponer de furoato de mometasona disuelto en la formulación. Sin embargo, tal como se comenta a continuación, los presentes inventores han encontrado que no es necesario disponer de toda la mometasona disuelta en una emulsión o/w con el fin de lograr un efecto terapéutico adecuado.

60

Los presentes inventores han encontrado que el uso de mometasona (por ejemplo furoato de mometasona) y un alcano C₄-diol (en particular, butilenglicol) en una concentración relativamente alta (desde el 20% hasta el 45% p/p) permite la formulación de una emulsión o/w, en la que mometasona está disuelta al menos parcialmente en la formulación (según se muestra a partir de los ejemplos en el presente documento, furoato de mometasona está disuelto parcialmente en la formulación). Además, parece ser posible obtener una emulsión o/w con un efecto terapéutico similar al que se observa con crema Elocon®, es decir la emulsión o/w sólo necesita aplicarse una vez al

65

día. Para este fin y tal como se indica por los resultados notificados en el presente documento, una razón en peso adecuada entre alcano-diol y agua en la emulsión o/w parece ser importante para la administración una vez al día. Parece ser que una razón demasiado grande o una demasiado pequeña no dará como resultado el efecto deseado y/o la biodisponibilidad deseada. Otro factor que parece ser de importancia es la presencia de mometasona (por ejemplo furoato de mometasona) en forma micronizada. Normalmente, mometasona no se disuelve (o sólo se disuelve parcialmente) en una composición de la invención. Los resultados notificados en el presente documento indican la importancia de disponer de mometasona no disuelta en forma micronizada. Por tanto, en general, el 100% de las partículas de mometasona tiene un tamaño de partícula de como máximo 20 µm, el 99% tiene un tamaño de partícula de como máximo 15 µm, y el 80% tiene un tamaño de partícula de como máximo 5 µm cuando se mide por medio de un método de dispersión de láser. Cuando se determina el tamaño de partícula por medio de microscopía óptica (que es el método preferido, cuando se mide el tamaño de partícula en la composición final), ninguna partícula de mometasona debería exceder los 40 µm. La mayoría de las partículas (más del 80% y evaluadas visualmente en el microscopio) tienen un tamaño de entre 10 y 20 µm. Un crecimiento de partícula eventual a lo largo del tiempo en la composición no debería dar como resultado partículas que excedan los 50 µm, cuando se mide con microscopía óptica. Otros factores también pueden influenciar los resultados tales como la naturaleza de los otros componentes empleados. Sin embargo, los dos factores más importantes en composiciones de la presente invención parecen ser la razón en peso y el tamaño de partícula tal como se comenta anteriormente.

Para propilenglicol, una razón en peso adecuada entre propilenglicol y agua es de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3. Se contempla que una razón en peso similar adecuada entre butilenglicol y agua es de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3. Tal como se ilustra en los ejemplos, es posible obtener una emulsión con un contenido equilibrado de mometasona (por ejemplo furoato de mometasona), un alcano C₄-diol y agua, que es bioequivalente con la crema Elocon® w/o.

Una composición de la invención contiene dos fases, una fase acuosa, que es la fase continua y una fase de aceite, que es la fase dispersada que se distribuye homogéneamente en la fase continua (es decir como se observa generalmente en emulsiones o/w). Además, el principio farmacológico activo, mometasona (por ejemplo furoato de mometasona), está parcialmente disuelto y parcialmente presente en forma de partículas finas, en particular, en forma micronizada.

Más específicamente, la presente invención proporciona una emulsión de aceite en agua que comprende mometasona (M) o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y un alcano C₄-diol, que, si es relevante, puede ser lineal o ramificado, y la concentración del alcano C₄-diol es de desde el 20% p/p hasta el 45% p/p, desde el 15% p/p hasta el 30% p/p o desde el 20% hasta el 30% p/p. El uso de butilenglicol en emulsiones o/w de mometasona se ilustra en los ejemplos en el presente documento. Se contempla que pueden usarse otros alcanodiolos igualmente en combinación con butilenglicol. Propilenglicol y butilenglicol se consideran normalmente como una sustancia relativamente no tóxica con un efecto mínimamente irritante. Pentilenglicol y hexilenglicol tienen incluso menores efectos irritantes tras la administración tópica y, por consiguiente, se contempla que tales sustancias podrían usarse en concentraciones mayores que propilenglicol y butilenglicol (es decir desde aproximadamente el 20% p/p hasta el 50% p/p, en particular, desde aproximadamente el 30% p/p hasta el 45% p/p). Si se usa pentilenglicol o hexilenglicol en combinación con butilenglicol la concentración de pentilenglicol o hexilenglicol es de desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p (en particular, desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p).

Según resulta evidente a partir de los ejemplos en el presente documento, la incorporación del alcano C₄-diol es muy importante con el fin de obtener el efecto deseado, y no es sólo la incorporación de cualquier cantidad del alcano C₄-diol en la emulsión, sino que también la concentración del alcano C₄-diol, o bien expresado como la concentración en la emulsión total, o, más específico, expresado como una razón entre el alcano C₄-diol y agua. Cuando una emulsión de aceite en agua de la invención se aplica a la piel, el agua en la composición está sometida a evaporación. Por tanto, no sólo puede ser importante la razón en peso entre alcano C₄-diol y agua en la composición, sino que también la razón entre el alcano C₄-diol y mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma puede tener un impacto sobre el resultado terapéutico. Uno o más de estos factores se contempla que son decisivos para determinar si se puede obtener una emulsión con propiedades adecuadas con respecto al efecto terapéutico.

En el presente contexto, el término "mometasona" incluye mometasona o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma. Por tanto, el término incluye mometasona como tal así como derivados de éster adecuados tales como ésteres con ácido orgánico normalmente usados en productos farmacéuticos incluyendo el éster de furoato. Además, "mometasona o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma" incluye cualquier forma tal como forma anhidra, formas hidratadas incluyendo el monohidrato, solvatos distintos de hidratos, etc., así como formas amorfas, polimorfas y cristalinas de la misma. En el presente contexto, todos los cálculos que se refieren a "mometasona o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma" se basan en furoato de mometasona. Por consiguiente, si se emplea otro derivado, debe calcularse una cantidad equivalente de furoato de mometasona basándose en los pesos moleculares del derivado y el furoato de mometasona.

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

5 En una emulsión según la invención, mometasona (furoato de mometasona) no está completamente disuelta. Por consiguiente, una parte de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en forma no disuelta, normalmente desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 35% p/p de la cantidad total de mometasona presente en la emulsión. Con el fin de mejorar la dispersabilidad de la mometasona no disuelta así como la velocidad de absorción, mometasona debería emplearse en forma micronizada. Según se muestra a partir de los ejemplos en el presente documento, mometasona, por ejemplo furoato de mometasona, debería emplearse en forma micronizada, en la que el 100% tiene un tamaño de partícula de como máximo 20 μm , el 99% tiene un tamaño de partícula de como máximo 15 μm , y el 80% tiene un tamaño de partícula de como máximo 5 μm (cuando se determina por microscopía láser). Se contempla que durante el procedimiento de fabricación, tal como se describe en el presente documento, furoato de mometasona puede disolverse parcialmente, pero no está completamente disuelto. Esto parece ser de importancia con el fin de controlar el tamaño de partícula en la composición final. Si mometasona se disuelve completamente durante el método de fabricación, se producirá un riesgo de que la mometasona que precipita en la composición tenga un tamaño de partícula demasiado grande. Por consiguiente, se prevé que el tamaño de partícula medio (y/o distribución de tamaño de partícula) de furoato de mometasona empleado es importante con el fin de obtener resultados terapéuticos reproducibles.

20 El alcano C_4 -diol es un butilenglicol. Un ejemplo específico es butano-1,3-diol. Se prevé que otros dioles en combinación con butilenglicol también pueden ser adecuados para su uso en el presente contexto siempre que sea adecuado y seguro para el uso tópico.

25 Tal como se menciona anteriormente, la concentración del alcano C_4 -diol (abreviado "alcano-diol" en el presente documento) en una emulsión de la invención es de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 45% p/p. Tal como se comenta anteriormente, la concentración depende del alcano C_4 -diol específico usado. En general, la concentración del alcano C_4 -diol, en particular, butilenglicol, es de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40% p/p tal como desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% p/p.

30 Tal como se menciona anteriormente, la razón en peso entre el alcano-diol y agua parece ser muy importante con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado. Además, la razón en peso entre butilenglicol y mometasona (M) también puede ser un parámetro útil para decidir la cantidad de alcano-diol en una emulsión de la invención. En la siguiente tabla se dan los cálculos de intervalos adecuados de la razón. Tal como se observa a partir de la tabla, el límite inferior normalmente no es inferior a 7,5, tal como en un intervalo de desde 7,5 hasta 100 y el límite superior es normalmente 4500 o menos tal como en un intervalo de desde 600 hasta 4500. Normalmente, la razón es de 75 o más tal como desde 75 hasta 900 o desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 450, y M se calcula como furoato de mometasona. Específicamente, la razón en peso entre el alcano-diol y mometasona (M) es de desde 200 hasta 300, tal como 200, 225, 250, 275 ó 300, y M se calcula como furoato de mometasona.

40

% de alcano-diol p/p I	% de mometasona (calculado como furoato de mometasona) p/p II	Razón I/II
20-40	0,01-2	10-4000
20-30	0,01-2	10-3000
15-45	0,05-1	15-900
20-40	0,05-1	20-800
20-30	0,05-1	20-600
15-45	0,05-0,5	30-900
20-40	0,05-0,5	40-800
20-30	0,05-0,5	40-600
20-40	0,05-0,2	100-800
20-30	0,05-0,2	100-600

Generalmente, la razón en peso entre butilenglicol y mometasona (M) es de 75 o más tal como, por ejemplo 100 o más o 150 o más, tal como, por ejemplo, desde 75 hasta 900, desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 500, y M se calcula como furoato de mometasona.

45

Específicamente, la razón en peso entre butilenglicol y mometasona (M) es de desde 150 hasta 450, desde 200 hasta 450, y M se calcula como furoato de mometasona.

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

Además, la razón en peso entre el alcano-diol, en particular, butilenglicol, y agua es indicativa de si puede obtenerse

una emulsión adecuada (con respecto a la actividad terapéutica). Por tanto, la razón en peso (BG:W) es normalmente de desde 1:1 hasta aproximadamente 1:3, tal como desde aproximadamente 1:1,5 hasta aproximadamente 1:2,5 o desde 1:1,75 hasta 1:2,25. En los ejemplos una razón adecuada se encuentra que es de aproximadamente 1:2,0 ó 1:2,1 cuando se emplea alcanodiol al 25% y desde aproximadamente 1:2,8 hasta 1:2,9 cuando se emplea alcanodiol al 20%. En esos casos, en los que el alcanodiol es pentilenglicol o hexilenglicol, la concentración de un alcanodiol de este tipo en la composición es normalmente mayor tal como el 30-45% p/p. En esos casos, la razón entre el alcanodiol y agua es de desde aproximadamente 1:0,7 hasta aproximadamente 1:1,5.

Los párrafos mencionados anteriormente se aplican *cambiando lo que se deba cambiar* cuando se emplea una mezcla de butilenglicol con uno o más alcanos C₃-C₆-dioles (es decir mismos intervalos de concentración, mismos intervalos de razón en peso, etc.).

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

Tal como se menciona anteriormente, una emulsión se establece mezclando una fase acuosa y una fase de aceite. En una emulsión de aceite en agua, el aceite está presente en gotitas dispersadas homogéneamente en la fase acuosa. Con el fin de estabilizar la emulsión frente a la separación de fases, se añaden agentes tensioactivos o agentes emulsionantes.

En una emulsión de la presente invención, la fase de aceite comprende un aceite seleccionado de un grupo que consiste en aceites y grasas vegetales, aceites y grasas animales, aceites minerales, aceites de éster, aceites de silicio o ceras. En particular, el aceite/grasa es un aceite/grasa vegetal tal como aceite de coco, aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de canola, etc. Las grasas pueden definirse como material de almacenaje grueso producido por plantas, animales y microorganismos que contiene restos alifáticos, tales como derivados de ácido graso. Estos son principalmente, pero no completamente, mezclas de triglicéridos (triglicéridos) y se conocen como aceites o grasas dependiendo de si son líquidos o sólidos a temperatura ambiente. En el presente contexto, el término "aceite" también incluye "grasa" y aceite/grasa también puede producirse de manera sintética o semisintética.

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

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

Los agentes emulsionantes adecuados para su uso en una composición de la invención pueden seleccionarse del grupo que consiste en ésteres alquílicos de glicerol, ésteres alquílicos de macrogol, ésteres alquílicos de polioxietilenglicol, ácidos grasos, ésteres de polioxietilensorbitano, alquil éteres de polioxietileno, galactolípidos.

Los agentes emulsionantes específicos para su uso en una composición de la invención son monoestearato de glicerol 40-55, estearato de macrogol y ácido esteárico.

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

Además, una emulsión de aceite en agua según la invención puede comprender un agente que aumenta la viscosidad. Los agentes que aumentan la viscosidad adecuados para su uso en una emulsión pueden seleccionarse del grupo que consiste en alcoholes grasos (intervalo de concentración del 5-15% de la emulsión total).

Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, un agente que aumenta la viscosidad adecuado es alcohol cetosteárico.

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

Una emulsión de la invención está destinada a un uso tópico, es decir como una crema para aplicar sobre la piel.

Por consiguiente, puede ajustarse el pH a un valor respetuoso con la piel considerando problemas de estabilidad relacionados con mometasona. Un pH adecuado es inferior a 6 tal como desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6 o desde aproximadamente 4,0 hasta aproximadamente 5,0. El pH puede ajustarse usando uno o más agentes de ajuste de pH, que se seleccionan del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, tampón citrato, tampón fosfato, tampones ftalato, tampones acetato, tampones succinato. Con el fin de llegar a un pH de aproximadamente 4,0-5,0, un tampón citrato ha demostrado que es adecuado.

Además, una emulsión de la presente invención puede contener una o más fragancias. La adición de un agente conservante normalmente no se requiere ya que el alcano C₄-diol en sí mismo tiene un efecto antimicrobiano cuando se añade el alcano C₄-diol en una concentración suficiente.

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

Componente	Emulsión B				Variación B.4
Componente activo	Furoato de mometasona				0,05% p/p
Alcano C ₄ -diol	Butilenglicol				20% p/p
Nombre químico	1,3-butano-diol				
Aceite	Aceite vegetal				5-25% p/p, en particular, el 5-15% p/p
Agentes emulsionantes					1-15% p/p
Agente que aumenta la viscosidad ^a					
Agente de ajuste de pH					0,1-1% p/p
Agua					Hasta el 100% p/p

Componente	Emulsión B	Variación B.5	Variación B.6	Variación B.7	Variación B.8
Componente activo	Furoato de mometasona	0,1% p/p	0,2% p/p	0,05% p/p	0,1% p/p
Alcano C ₃ -C ₆ -diol	Butilenglicol	20% p/p	20% p/p	25% p/p	25% p/p
Nombre químico	1,3-butano-diol				
Aceite	Aceite vegetal	5-25% p/p, en particular, el 5-15% p/p			
Agentes emulsionantes		1-15% p/p	1-15% p/p	1-15% p/p	1-15% p/p
Agente que aumenta la viscosidad ^a					
Agente de ajuste de pH		0,1-1% p/p	0,1-1% p/p	0,1-1% p/p	0,1-1% p/p
Agua		Hasta el 100% p/p			

Componente	Emulsión B	Variación B.9	Variación B.10	Variación B.11	Variación B.12
Componente activo	Furoato de mometasona	0,2% p/p	0,05% p/p	0,1% p/p	0,2% p/p
Alcano C ₃ -C ₆ -	Butilenglicol	25% p/p	30% p/p	30% p/p	30% p/p

ES 2 613 733 T3

diol					
Nombre químico	1,3-butano-diol				
Aceite	Aceite vegetal	5-25% p/p, en particular, el 5-15% p/p			
Agentes emulsionantes		1-15% p/p	1-15% p/p	1-15% p/p	1-15% p/p
Agente que aumenta la viscosidad ^a					
Agente de ajuste de pH		0,1-1% p/p	0,1-1% p/p	0,1-1% p/p	0,1-1% p/p
Agua		Hasta el 100% p/p			

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

5 Ejemplos adicionales son:

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

10 0,05-0,2% p/p de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma (calculado como furoato de mometasona)

20-45% p/p de butilenglicol,

15 3-30% p/p de un aceite/grasa vegetal,

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

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

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

hasta el 100% p/p de agua.

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

30 0,06-0,15% p/p de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma (calculado como furoato de mometasona)

20-40% p/p de butilenglicol,

30 5-15% p/p de un aceite/grasa vegetal,

1-10% p/p de uno o más agentes emulsionantes,

35 0,1-1% p/p de un agente de ajuste de pH para ajustar el pH de la emulsión a aproximadamente 4-6,

opcionalmente el 5-15% p/p de un agente que aumenta la viscosidad,

hasta el 100% p/p de agua.

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

45 0,1% p/p de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma (calculado como furoato de mometasona)

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

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

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

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

5-10% p/p de un agente que aumenta la viscosidad,

hasta el 100% p/p de agua.

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

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

i) preparar la fase de aceite mezclando los componentes que componen la fase de aceite y calentando hasta una temperatura de desde 60°C hasta 80°C, en particular, desde 65°C hasta 75°C tal como aproximadamente 70°C,

ii) preparar la fase acuosa a) preparando una dispersión de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma tal como furoato de mometasona en parte de la fase acuosa, b) preparando la parte restante de la fase acuosa disolviendo los componentes, opcionalmente calentando hasta de 55°C a 75°C, en particular, desde 60°C hasta 70°C tal como aproximadamente 65°C, y c) añadiendo la dispersión resultante de a) a la parte restante de la fase acuosa resultante de b) para obtener la fase acuosa,

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

iv) mezclar hasta que se obtiene una emulsión,

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

vi) opcionalmente, homogenizar la emulsión opcionalmente en condiciones de vacío,

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

viii) enfriar la emulsión así obtenida.

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

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

Figuras

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

La figura 2 muestra la pérdida de color de la piel como una función de tiempo para cremas de aceite en agua, que contienen propilenglicol al 20% y al 30%, y la crema de agua en aceite comercial crema Elocon® al 0,1%. Se expone la piel a las cremas 6 horas antes de la evaluación (resultados del ejemplo 2).

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

Figura 4. AUC media de valores corregidos con respecto a la referencia, corregidos con respecto al sitio de control sin tratar e intervalos de confianza del 95% (por población de protocolo), resultados del ejemplo 2.

La figura 5 muestra la pérdida de color de la piel como una función de tiempo para cremas de aceite en agua que contienen el 25% p/p de propilenglicol, butilenglicol y hexilenglicol, respectivamente. Las composiciones son tal como se describen en la tabla 1 usando el alcano-diol relevante.

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

10 La figura 7 muestra la pérdida de color de la piel como una función de tiempo para una crema según la invención en comparación con crema Elocon® al 0,1% y cremas preparadas según los ejemplos 3 y 5, respectivamente, del documento WO 2008/126076 (en resumen: cremas Perrigo). PG:W de cremas Perrigo es 1:3,6.

15 **Ejemplos**

Ejemplo 1

Composición completa

20 La composición completa de la crema de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1% se da en la tabla 1.

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

Nombre del componente	Cantidad (mg/g)	Función	Intervalo de concentración (mg/g)	Sustitución
Principio activo				
Furoato de mometasona, micronizado 100% ≤ 20 µm 99% ≤ 15 µm 80% ≤ 5 µm	1,0	Principio activo	0,10-2,0	-
Excipientes				
Aceite de coco	80	Emoliente	30 - 300	Aceite/grasa vegetal, aceite/grasa animal, aceite mineral, aceite de éster o cera, aceite de silicio
Ácido esteárico	20	Agente emulsionante	10-50	ésteres alquílicos de glicerol, ésteres alquílicos de macrogol, ésteres alquílicos de polioxietilenglicol, ácidos grasos, ésteres de polioxietilensorbitano, alquil éteres de polioxietileno, galactolípidos
Estearato de macrogol	30	Agente emulsionante solubilizador de principio activo	10-50	
Monoestearato de glicerol 40-55	30	Agente emulsionante	10-50	
Alcohol cetoestearílico	70	Agente que aumenta la viscosidad	50-150	Alcoholes grasos
Alcano-diol, en particular, propilenglicol o butilenglicol	250	Disolvente solubilizador de principio activo	150-450	Propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol
Citrato de sodio	2,7	Agente que regula el pH	1-10	ácido clorhídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, tampón citrato, tampón fosfato,
Ácido cítrico, monohidratado	2,5	Agente que regula el pH		

				tampones ftalato, tampones acetato, tampones succinato
Agua, purificada	Hasta 1 g	Disolvente	-	-

Descripción del procedimiento de fabricación

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

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

La fase de aceite se añade a la fase acuosa. La emulsión se mezcla y se homogeniza y después de eso se enfría la crema durante la agitación.

15 Descripción detallada de procedimiento de fabricación

1. Dispersión de furoato de mometasona.

20 Mezclar una cantidad pequeña, adecuada de 2 partes de agua purificada y 1 parte de alcano-diol en particular, propilenglicol o butilenglicol en un vaso. Añadir furoato de mometasona al vaso. Agitar la mezcla durante 5 minutos, hasta que se disperse el principio activo.

2. Mezclar y calentar la fase de agua hasta una disolución transparente.

25 Añadir citrato de sodio, ácido cítrico monohidratado, alcano-diol en particular, propilenglicol o butilenglicol y agua purificada a un vaso. Calentar hasta 65°C ± 5°C durante el mezclado a baja velocidad. Controlar que se obtiene una disolución transparente.

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

30 Añadir el principio activo dispersado a la fase de agua.

4. Añadir material en crudo a la fase de aceite.

35 Añadir todos los materiales en crudo de la fase de aceite a un vaso.

5. Fundir y calentar la fase de aceite

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

6. Mezclar hasta una disolución homogénea.

Controlar que la fase de aceite es una disolución homogénea.

45 7. Transferir la fase de aceite a la fase de agua.

Transferir toda la fase de aceite a la fase de agua.

8. Mezclar.

50 Mezclar las dos fases hasta que surge una emulsión blanca. Usar velocidad de mezclado media.

9. Añadir vacío.

55 Añadir cuidadosamente vacío.

10. Homogenización.

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

11. Enfriar.

ES 2 613 733 T3

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

12. Mezclado final.

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

Datos de estabilidad

- 10 Después del almacenamiento a 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR durante hasta 9 meses, la crema de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1% con propilenglicol al 25% es estable tanto química como físicamente, véase la tabla 2 y 3.

- 15 Las muestras con la composición según la tabla 1 pero con propilenglicol al 20% (p/p) se han almacenado a 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR. Los datos de estabilidad están disponibles durante hasta 12 meses, véase la tabla 4 y 5. Los datos muestran que la composición es estable a ambas temperaturas durante el periodo investigado.

Tabla 2

- 20 Datos de estabilidad después del almacenamiento de la composición según la tabla 1 con propilenglicol, crema de furoato de mometasona al 0,1%, n.º de lote 90016-0806-07, a 25°C/60% de HR en tubos de 100 g de PE co-extruidos laminados con aluminio.

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

25 Tabla 3

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

30

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

Tabla 4

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

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

n.a.= no analizado

Tabla 5

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

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

10 Ejemplo 2

Comportamiento *in vivo* de emulsiones de aceite en agua

Estudio de evaluación de VCA

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

20 En la figura 2, se comparó la pérdida de color de la piel después de aplicar cremas de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1% que contienen propilenglicol al 20% y al 30% con crema Elocon® al 0,1%. También para estas cremas la pérdida de color de la piel era comparable a la de la crema Elocon® al 0,1%. Las cremas empleadas tienen una razón de alcanol-diol con respecto a agua de desde 1:1,5 hasta 1:2,8.

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

30 En los estudios de evaluación *in vivo*, se aplicaron aproximadamente 40 mg de cada crema a un campo de prueba de 2,25 cm² ubicado en la parte volar del antebrazo. Se retiró la aplicación no oclusiva después de 5 horas (figura 1) o 6 horas (figura 2 y 3) de exposición de las cremas. Antes de que se aplicaran las cremas, se determinó el color de la piel comparando el color del campo de prueba con tonos en un atlas de colores (Natural Color System SS019102, 2ª ed.). A blanco se le da un índice de 4 (color 0502-Y) y a color de la piel sin tratar en este objeto dio un índice de 0 (color S10-C20-Y50R).

Estudio de VCA

35 Se realizó un estudio de ensayo vasoconstrictor (VCA) en 30 sujetos sanos, estudio doble ciego de un único centro controlado por vehículo para las preparaciones de estudio (crema de furoato de mometasona al 0,1%, Galenica (la invención) y copia genérica de Elocon, clase III) evaluación ciega por terceros para los comparadores (crema Kenacort-T al 0,1%, crema Elocon® al 0,1% y crema Dermovat al 0,05%, clase II, III y IV respectivamente). Se aplicaron aproximadamente 50 µl de crema a un total de nueve campos de prueba de 2 cm² cada uno, ubicados en la superficie volar de los antebrazos, de manera no oclusiva durante 6 horas. Se midió el color de la piel antes del tratamiento (referencia) y después de 1, 2, 4, 6, 18 y 24 horas después del final del periodo de tratamiento con un medidor cromático Minolta CR-300. Se valoró la pérdida de color de la piel media total como AUC corregida con respecto a la referencia para las cremas sometidas a prueba según la figura 4.

40 El resultado muestra que es posible obtener bioequivalencia tópica con la crema o/w descrita cuando se compara con la crema w/o Elocon®.

Propiedades antimicrobianas

45 La crema de aceite en agua de furoato de mometasona al 0,1% se sometió a pruebas de desafío según la Farm.

Eur. "Efficacy of Antimicrobial Preservation". La crema o/w mostró que la formulación satisface los criterios en Farm. Eur. 5,1.3. Por tanto, el producto se autoconserva y tiene propiedades antimicrobianas.

Emulsiones de aceite en agua con contenido de diferentes alcanodiolos

Se sometieron a prueba tres emulsiones de aceite en agua que tienen un contenido de propilenglicol, butilenglicol, y hexilenglicol tal como se describe anteriormente. Los resultados se muestran en la figura 5. A partir de esta figura se observa que sólo propilenglicol y butilenglicol conduce a un efecto terapéutico que es similar o muy cercano al de la crema Elocon® (véase también la figura 2 para los datos de Elocon®).

Ejemplo de referencia 3

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

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

Los resultados muestran que ambas composiciones tienen efectos terapéuticos similares a los de la crema Elocon® (véase la figura 6).

Ejemplo de referencia 4

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

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

Se prepararon las composiciones descritas en el ejemplo 3 (Fórmula B) y ejemplo 5 (Fórmula C) tal como sigue:

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

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

Fórmula C (Invención) en la patente WO2008/126076	
Componentes	Concentración (% en peso)
Furoato de mometasona	0,075
Goma xantana	0,2
Carbómero 940	0,3
Fosfato de sodio dibásico anhidro (que corresponde al 1,0% en peso de heptahidrato)	0,53
Cera emulsionante (Polawax)	8,0
Alcohol bencílico	1,0
Propilenglicol	15,0

Alcohol cetoestearílico	7,0
Ácido oleico	1,2
Triglicérido caprílico-cáprico	12,0
Ácido fosfórico	0,525
Agua purificada	53,7

Preparación de cremas:

- 5 Se prepara en primer lugar la fase de agua: Se dispersan goma xantana y carbómero 940 en agua purificada. Después se mezcla fosfato de sodio dibásico en la dispersión. Se añaden cera emulsionante y alcohol bencílico a la dispersión y se calienta.

Para preparar la disolución activa, se disuelve furoato de mometasona en propilenglicol calentado.

- 10 Después se prepara la fase oleosa: Se combinan y se mezclan ácido oleico, alcohol cetoestearílico y triglicérido caprílico-cáprico.

Se añaden la disolución activa y la fase oleosa a la fase de agua.

- 15 Se enfría la emulsión resultante. Se ajusta el pH con ácido fosfórico.

- 20 Se sometieron las composiciones Perrigo y una composición de aceite en agua según la presente invención, pero que contiene propilenglicol, y crema Elocon® al 0,1% al estudio de pérdida de color de la piel descrito en el ejemplo 2 anterior y los resultados se notifican en la figura 7. Los resultados demuestran claramente que las cremas Perrigo no conducen a un efecto terapéutico similar como la crema Elocon®, mientras que una composición de la invención tiene un efecto terapéutico similar al de la crema Elocon®.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Emulsión de aceite en agua que comprende mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y un alcano C₄-diol, que puede ser lineal o ramificado, y la concentración del alcano C₄-diol es de desde el 20 hasta el 45% p/p.
2. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el alcano C₄-diol es butilenglicol, tal como 1,3-butano-diol.
- 10 3. Emulsión de aceite en agua según la reivindicación 1, en la que la concentración de butilenglicol es de desde el 20 hasta el 40% p/p tal como desde el 20 hasta el 30% p/p.
- 15 4. Emulsión de aceite en agua según la reivindicación 1 ó 2, en la que la razón en peso entre el butilenglicol y el agua contenidos en la emulsión de aceite en agua es de desde 1:1 hasta 1:3.
- 20 5. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma es el único componente terapéuticamente activo.
6. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que una parte de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en forma no disuelta.
7. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que mometasona está presente en la emulsión en forma micronizada.
- 25 8. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fase de aceite comprende un aceite seleccionado de un grupo que consiste en aceites vegetales, aceites animales, aceites minerales, aceites de éster y aceites de silicio.
- 30 9. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además uno o más agentes emulsionantes.
- 35 10. Emulsión de aceite en agua según la reivindicación 9, en la que el uno o más agentes emulsionantes se seleccionan del grupo que consiste en ésteres alquílicos de glicerol, ésteres alquílicos de macrogol, ésteres alquílicos de polioxietilenglicol, ácidos grasos, ésteres de polioxietilensorbitano, alquil éteres de polioxietileno y galactolípidos.
- 40 11. Emulsión de aceite en agua según las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente que aumenta la viscosidad.
12. Emulsión de aceite en agua según la reivindicación 9 ó 10, en la que el uno o más agentes que aumentan la viscosidad es alcohol cetosteárilico.
- 45 13. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene:
 el 0,05-0,2% p/p de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma (calculado como furoato de mometasona)
 el 20-45% p/p de butilenglicol,
 50 el 3-30% p/p de un aceite vegetal,
 el 1-15% p/p de uno o más agentes emulsionantes,
 opcionalmente el 0,1-1% p/p de un agente de ajuste de pH,
 55 opcionalmente el 5-15% p/p de un agente que aumenta la viscosidad,
 hasta el 100% p/p de agua.
- 60 14. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con la condición de que la emulsión no contenga N-metil-2-pirrolidona.
- 65 15. Emulsión de aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con la condición de que la emulsión no contenga clorocresol.

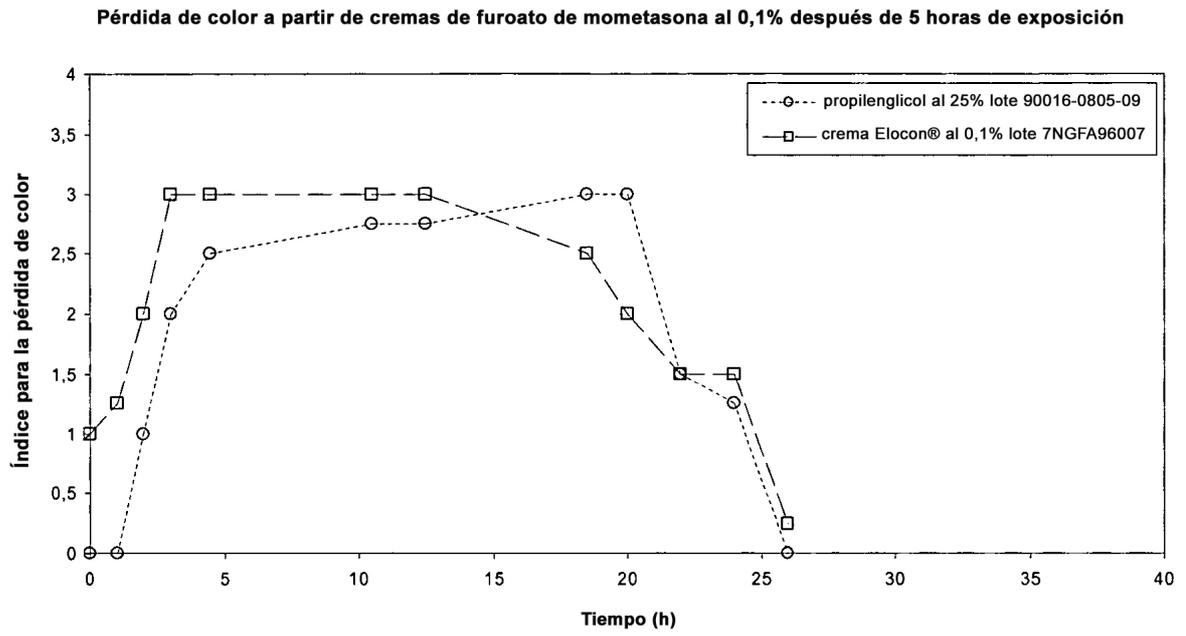


Fig. 1

Pérdida de color a partir de cremas de furoato de mometasona al 0,1% después de 6 horas de exposición

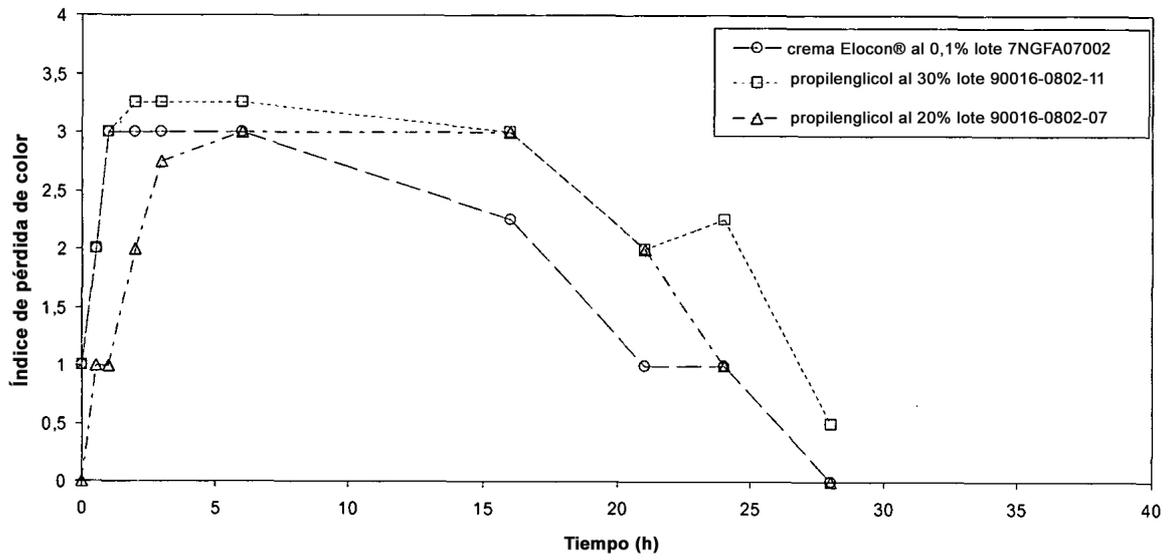


Fig. 2

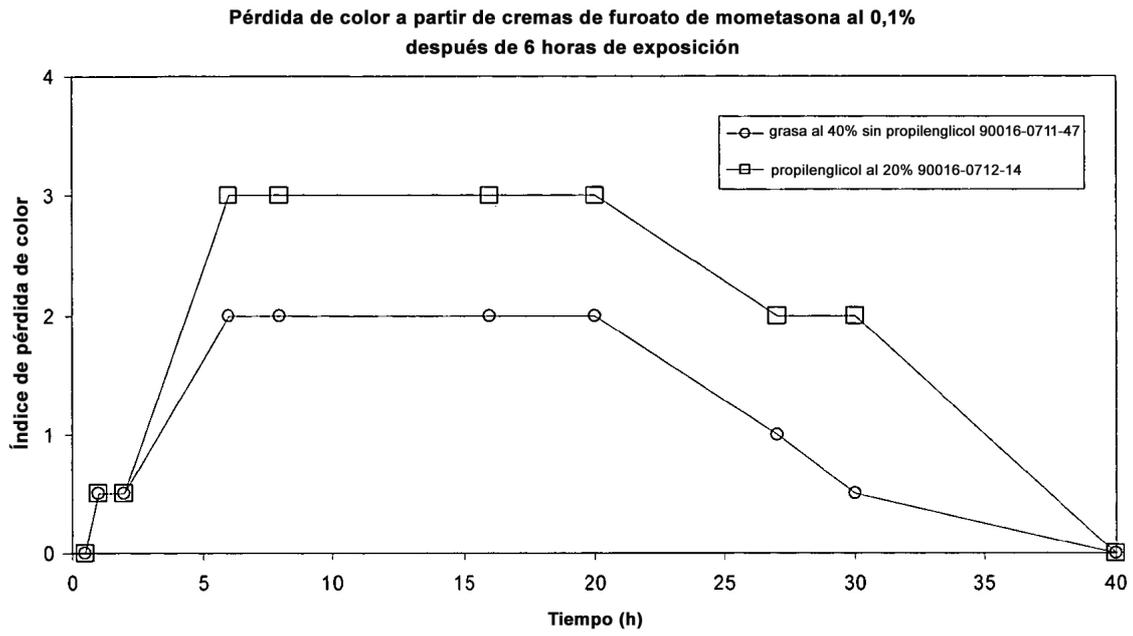


Fig. 3

AUC media de valores corregidos con respecto a la referencia, corregidos con respecto al sitio de control sin tratar e intervalos de confianza del 95% (por población de protocolo)

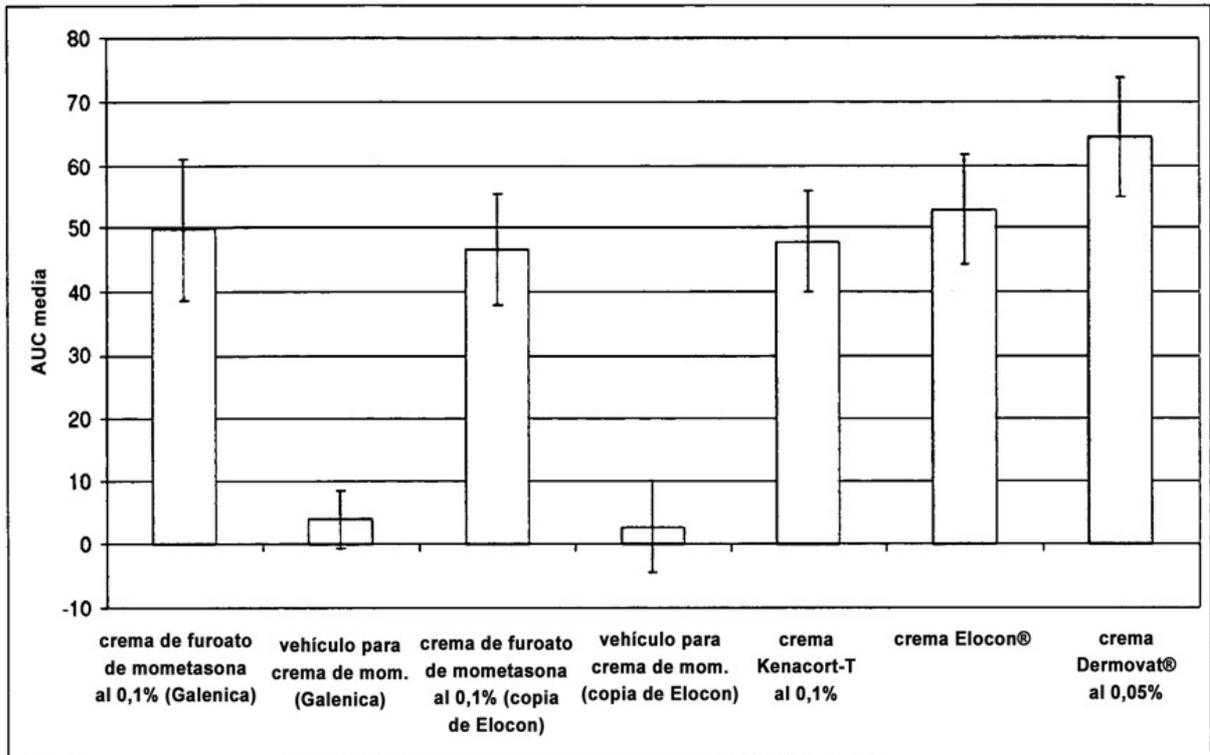


Fig. 4

Pérdida de color a partir de cremas de furoato de mometasona al 0,1% con diferentes alcanos-dioles después de 6 horas de exposición

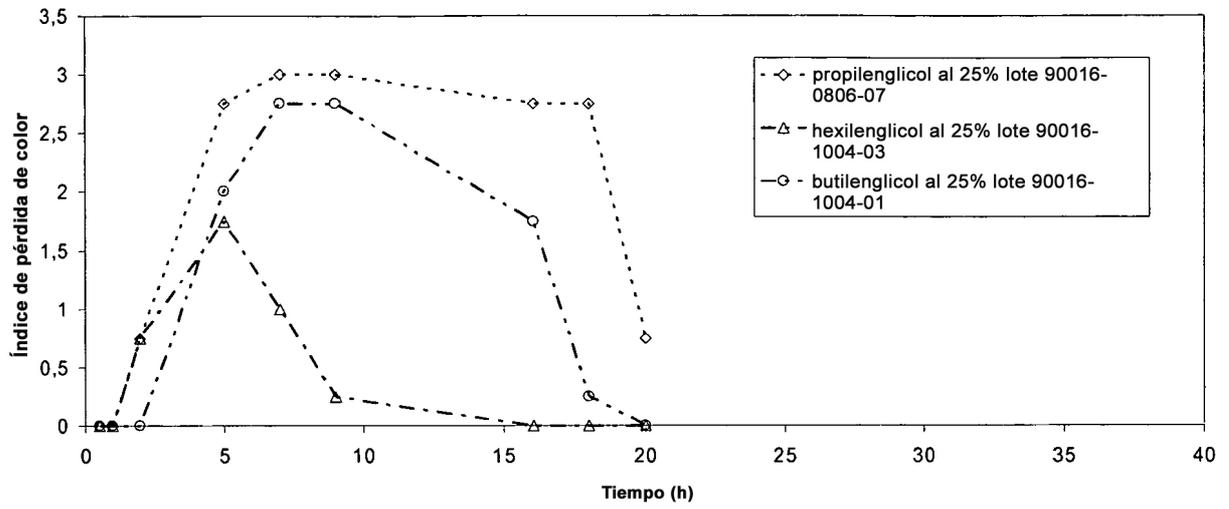


Fig. 5

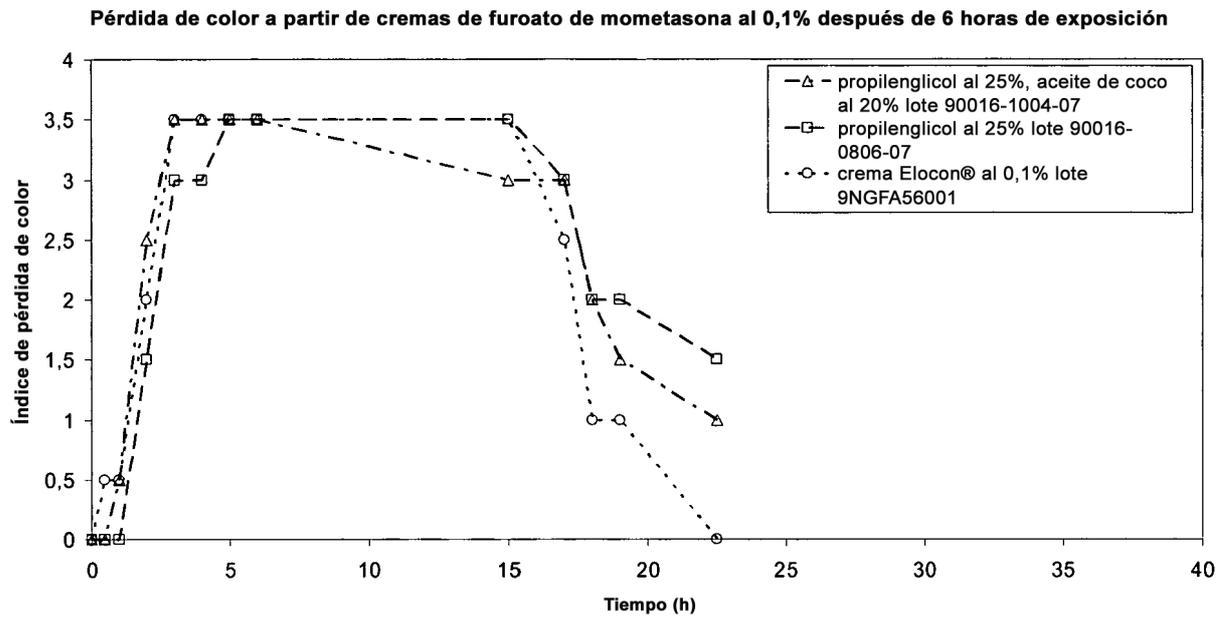


Fig. 6

Pérdida de color a partir de cremas de furoato de mometasona al 0,1% después de 6 horas de exposición

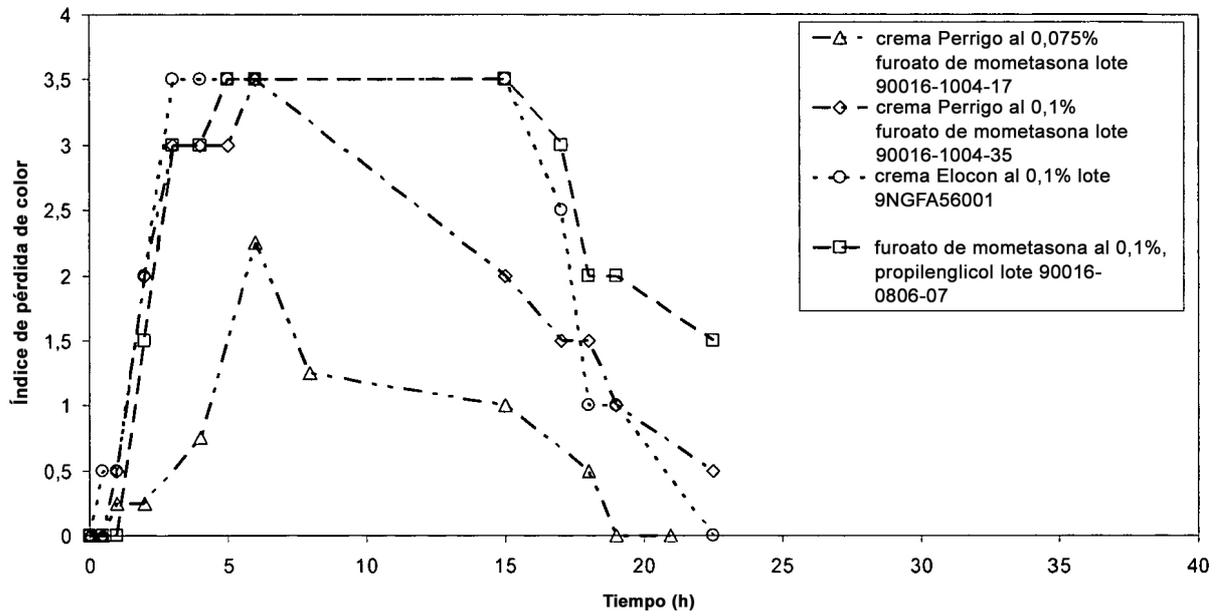


Fig. 7