

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 447**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56	(2006.01) A61K 47/36	(2006.01)
A61K 31/58	(2006.01) A61K 47/38	(2006.01)
A61K 31/575	(2006.01) A61K 9/20	(2006.01)
A61K 31/573	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01)	
A61K 9/12	(2006.01)	
A61K 9/10	(2006.01)	
A61K 47/10	(2007.01)	
A61K 47/14	(2007.01)	
A61K 47/32	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2010 PCT/US2010/047240**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2011 WO11026076**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2010 E 10812737 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2473161**

54 Título: **Formulaciones tópicas que contienen un esteroide**

30 Prioridad:

31.08.2009 IN CH21112009
30.10.2009 US 256554 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2017

73 Titular/es:

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (100.0%)
7-1-27 Ameerpet
Hyderabad 500 016, Andhra Pradesh, IN

72 Inventor/es:

UBAIDULLA, UDHUMANSHA;
KANDAVILLI, SATEESH;
VAIRALE, AJAY SUNIL;
WAYNE, JEFFREY, A.;
NALAMOTHU, VIJENDRA;
MEGHAL, MISTRY y
PAKUNLU, REFIKA ISIL

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 637 447 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

Formulaciones tópicas que contienen un esteroide

5 **Introducción**

Los aspectos de la presente solicitud proporcionan composiciones tópicas farmacéuticas pulverizables que contienen al menos un esteroide como principio activo. La presente solicitud también proporciona composiciones que resultan útiles en la profilaxis, el mejoramiento o el tratamiento de enfermedades o trastornos de la piel, tales como la psoriasis, las dermatosis que responden a esteroides y enfermedades o trastornos asociados. La presente solicitud proporciona además procedimientos para preparar las composiciones y métodos de administración de las composiciones sobre la piel, en forma de sprays.

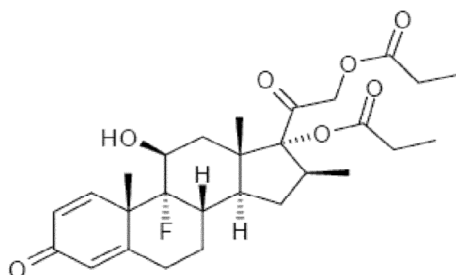
La psoriasis, un trastorno crónico, idiopático, determinado genéticamente y de influencia medioambiental, ha sido tratada empíricamente durante siglos con un éxito variable. Su asociación con artropatías y sus significativas consecuencias psicológicas han necesitado un enfoque de equipo integral para recibir un cuidado óptimo. La psoriasis es una enfermedad autoinmune no contagiosa que afecta a la piel y a las articulaciones. Comúnmente, hace que aparezcan sobre la piel manchas rojas escamosas. Las manchas escamosas causadas por la psoriasis, llamadas placas psoriásicas, son áreas de inflamación y producción excesiva de piel. La piel se acumula rápidamente en estas localizaciones y adopta un aspecto plateado-blanco. Se producen placas frecuentemente sobre la piel de los codos y las rodillas, pero pueden afectar a cualquier área, incluyendo el cuero cabelludo y los genitales. Contrariamente al eccema, es más probable encontrar la psoriasis sobre la cara extensora de la articulación. El trastorno es una afección crónica recurrente que varía en severidad desde manchas menores localizadas hasta una cobertura completa del cuerpo. Las uñas de los dedos de la mano y las uñas de los dedos de los pies resultan frecuentemente afectadas (distrofia ungueal psoriásica) y puede verse como un hallazgo aislado. La psoriasis también puede causar inflamación de las articulaciones, lo que se conoce como artritis psoriásica. De un diez a un quince por ciento de las personas con psoriasis tienen artritis psoriásica. La causa de la psoriasis es desconocida, pero se cree que tiene un componente genético. Se dispone de muchos tratamientos, pero debido a su naturaleza crónica recurrente el tratamiento de la psoriasis constituye un desafío.

Actualmente, el uso de corticosteroides en la terapia de la psoriasis va en aumento. Los corticosteroides son una clase de compuestos que comprende los esteroides (lípidos que contienen un sistema de anillo de ciclopentoperhidrofenantreno hidrogenado) elaborados por el córtex adrenal (excepto las hormonas sexuales de origen adrenal) en respuesta a la liberación de adrenocorticotrofina u hormona adrenocorticotrópica por la glándula pituitaria, o a cualquier equivalente sintético, o a la angiotensina II. En dosis farmacológicas, los corticosteroides son primariamente usados por sus efectos antiinflamatorios y/o inmunosupresores.

También se están usando otras terapias diversas en el tratamiento de la psoriasis. Los agentes queratolíticos, aplicados tópicamente, proporcionan una ayuda adicional para ayudar a controlar formas hiperqueratósicas estables de la psoriasis. De forma rutinaria, se usan ungüentos y cremas que contienen alquitrán de hulla, ditranol (antralina), análogos de la vitamina D₃ (por ejemplo, calcipotriol) y retinoides. Se han usado algunas de las opciones quimioterapéuticas sistémicas para ayudar a controlar las formas severas de psoriasis. Los tres tratamientos sistémicos tradicionales principales son el metotrexato, la ciclosporina y los retinoides. El metotrexato y la ciclosporina son fármacos inmunosupresores; los retinoides son formas sintéticas de la vitamina A. Otros fármacos que han resultado ser efectivos en la psoriasis incluyen el antimetabolito tioguanina, el agente citotóxico hidroxiurea, la sulfasalazina, los inmunosupresores micofenolato mofetilo, azatioprina y tacrolimus oral. En 2008, se aprobaron tres nuevas opciones de tratamiento en los EE.UU. para el tratamiento de la psoriasis: 1) Taclonex® Scalp, un ungüento tópico para tratar la psoriasis del cuero cabelludo; 2) el sistema de láser excímero Xtrac® Velocity, que emite un haz de alta intensidad de luz ultravioleta y puede tratar la psoriasis de moderada a severa, y 3) el fármaco biológico adalimumab (denominación de marca Humira®) para tratar la psoriasis de moderada a severa.

Los corticosteroides tópicos, tales como el dipropionato de betametasona, son efectivos en el tratamiento de las dermatosis que responden a corticosteroides primariamente por sus acciones antiinflamatorias, antipruríticas y vasoconstrictoras. El dipropionato de betametasona es un análogo de la prednisolona, y tiene un alto grado de actividad de corticosteroide y un ligero grado de actividad de mineralocorticoide. El dipropionato de betametasona tiene un valor particular cuando se usa en cursos cortos para el tratamiento de dermatosis más resistentes, tales como la psoriasis (excluyendo la psoriasis en placas extensas), la dermatitis atópica y otras afecciones de la piel que no responden de manera satisfactoria a esteroides menos activos.

El compuesto fármaco que tiene el nombre adoptado de "dipropionato de betametasona" tiene el nombre químico de 17,21-dipropionato de 9-fluoro-11(β),17,21-trihidroxi-16(β)-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona y está representado por la Fórmula estructural I.



Fórmula I

El dipropionato de betametasona es un polvo cristalino de blanco a blanco crema. Es prácticamente insoluble en agua, escasamente soluble en etanol y libremente soluble en acetona y cloroformo.

Se dispone comercialmente de formas tópicas de dosificación de betametasona, tales como formulaciones de espuma aerosol, crema, ungüento, gel y loción. Existen formulaciones de combinación del dipropionato de betametasona con calcipotrieno hidrato y también con clotrimazol. El dipropionato de betametasona es el principio activo en los productos comerciales vendidos como DIPROLENE AF® y DIPROLENE®, que tienen un 0,05% de betametasona base, destinados a la aplicación a las áreas afectadas de la piel una o dos veces al día.

Las Patentes Estadounidenses N° 6.126.920 y N° 7.078.058 desvelan aerosoles de valerato de betametasona con un agente formador de espuma de rápida ruptura, un propulsor y un agente tamponante, donde hay presencia de etanol. La Patente Estadounidense N° 5.369.131 desvela una composición farmacéutica líquida mecánicamente espumable, que está libre de propulsores, para aplicación local. La Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 2008/0102039 desvela composiciones para dosificación formadoras de espuma en spray que tienen propilenglicol. La Patente Estadounidense N° 5.958.379 desvela una composición farmacéutica que es pulverizable como gotitas líquidas, que forma una preparación en un tiempo inferior a 4 segundos. La Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 2006/0239929 desvela una composición pulverizable para el tratamiento de la psoriasis, que tiene clobetasol como principio activo junto con alcohol etílico.

La Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 2009/0098069 desvela una composición libre de alcohol que tiene un principio fisiológicamente activo, uno o más potenciadores de la penetración dérmica seleccionados entre el grupo consistente en éteres de dietilenglicol y filtros solares a base de ésteres, y uno o más líquidos no volátiles en una composición libre de alcohol.

La Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 2008/0300229 reivindica una composición farmacéutica/dermatológica que tiene un corticoide solubilizado en un vehículo consistente en una fase oleosa, que tiene uno o más aceites, sin derivados de la vitamina D. El corticoide puede ser el propionato de clobetasol.

La Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 2008/0206155 desvela una composición en emulsión farmacéutica formadora de espuma no alcohólica que tiene una cantidad efectiva de un esteroide (hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, desonida, valerato de betametasona, etc.) como principio activo farmacéutico que tiene un grado de solubilidad en la composición en emulsión, un emoliente untuoso y al menos un propulsor gaseoso licuado o comprimido, envasada en un recipiente aerosol.

US2006/0018937 se dirige a un kit terapéutico que incluye una composición esteroide espumable.

Se usan convencionalmente corticosteroides en forma de soluciones alcohólicas, lociones, cremas y ungüentos para el tratamiento de enfermedades de la piel en humanos, tales como, por ejemplo, el eccema, el eccema infantil, la dermatitis atópica, la dermatitis herpetiforme, la dermatitis de contacto, la dermatitis seborreica, la neurodermatitis, la psoriasis y el intertrigo. Muchas formulaciones que contienen dichos principios activos son grasientas y por ello desagradables de aplicar sobre grandes áreas de la piel. Se observa una ineficacia de las formulaciones en loción, crema y ungüento, ya que generalmente son demasiado viscosas como para permitir una penetración eficiente del principio activo en la epidermis, y una composición en solución tiende a evaporarse antes de que el principio activo haya penetrado en la epidermis. Además, algunas bases de cremas y ungüentos convencionales son irritantes para la piel, en particular a lo largo de la prolongada exposición que frecuentemente se requiere para conseguir una eficacia, y la fluidez de las lociones con frecuencia hace que la aplicación física sea difícil de controlar sobre un área deseada. Además, es necesario frotar dichas formulaciones en el sitio diana para mejorar la penetración del principio activo en la epidermis, una acción que por sí sola produce irritación. Las formulaciones que contienen etanol sufren los bien conocidos efectos adversos del etanol, es decir, irritación. Además, muchas formulaciones contienen propilenglicol, que es un excelente vehículo y solvente para la preparación de formas de dosificación dermatológicas; sin embargo, dado que el propilenglicol tiende a inducir reacciones cutáneas irritantes o alérgicas,

dichas formulaciones no promueven la conformidad del paciente. Adicionalmente, las formulaciones en aerosol presurizado (basadas en propulsores) del mercado tienen el inconveniente de tener un coste relativamente elevado, principalmente debido a la construcción de los envases y de las válvulas dosificadoras. Además, las formulaciones basadas en propulsores tienen un impacto medioambiental no deseable.

Otro inconveniente de las formulaciones convencionales es que sus principios activos actúan durante un tiempo breve y, por lo tanto, requieren una frecuente reaplicación, aportando así un impacto negativo sobre la conformidad con el tratamiento y la calidad de vida del paciente. Más aún, se dispone de varias formulaciones esteroideas que causan una substancial formación de espuma al pulverizarlas sobre la piel, lo cual es altamente indeseable para un paciente que utilice dichas preparaciones por razones estéticas. Varias formulaciones tópicas comerciales son primariamente incapaces de aportar el tan necesario efecto calmante a las áreas afectadas, particularmente en afecciones tales como la psoriasis. Los inconvenientes de los agentes tópicos varían, en el sentido de que con frecuencia pueden irritar la piel normal, su aplicación lleva tiempo y es incómoda, no pueden ser usados durante largos períodos, pueden manchar la ropa y/o tienen un olor objetable. Como resultado, es a veces difícil que las personas mantengan aplicaciones regulares de estas medicaciones. Interrupciones abruptas de algunos agentes tópicos, en particular de los corticosteroides, pueden provocar una recidiva agresiva de la afección. Esto se conoce como "rebote" de la afección.

Sigue habiendo, por lo tanto, una necesidad no satisfecha de formulaciones tópicas aceptables para el paciente mejoradas que sean efectivas en el tratamiento de trastornos cutáneos, tales como la psoriasis, y que proporcionen una mejor liberación del principio activo en el sitio de acción deseado, con menor inconveniencia e irritación, mayor facilidad de uso para el paciente y mayor duración de acción.

Resumen

Aspectos de la presente solicitud proporcionan una composición farmacéutica tópica pulverizable libre de propulsores para administración directa sobre una parte afectada de la piel de un sujeto que lo necesite, consistente en: un esteroide; un agente emulsionante que incluye un éster de sorbitán y ácido graso; un polímero; agua; una sustancia inmiscible en agua; alcohol y propilenglicol, cada uno en cantidades no mayores del 10% en peso de la composición total; y al menos un potenciador de la penetración cutánea en cantidades de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 15 por ciento en peso; dicha composición es una emulsión de base acuosa.

Aspectos de la presente divulgación proporcionan procedimientos para preparar composiciones pulverizables tópicas libres de propulsores.

En aspectos, la presente solicitud proporciona usos de composiciones pulverizables tópicas libres de propulsores como principio activo para la profilaxis, el mejoramiento o el tratamiento de la dermatitis atópica, la dermatitis seborreica, el eccema, la psoriasis en placas, la psoriasis eritroderma y la psoriasis del cuero cabelludo, las dermatosis que responden a esteroides, el eritema o las reacciones de sensibilidad por contacto, y otras enfermedades o trastornos asociados. Aspectos de la solicitud proporcionan composiciones farmacéuticas tópicas pulverizables libres de propulsores para administración directa sobre una parte afectada de la piel de un sujeto que lo necesite, consistentes en: un compuesto de betametasona, en cantidades equivalentes a de aproximadamente un 0,025 a aproximadamente un 0,1 por ciento en peso de betametasona base, un agente emulsionante que incluye un éster de sorbitán y ácido graso, un polímero, agua, una sustancia inmiscible en agua y un potenciador de la penetración cutánea del principio activo en cantidades de aproximadamente un 3 a aproximadamente un 10 por ciento en peso, siendo la composición una emulsión de base acuosa.

Aspectos de la divulgación proporcionan procedimientos para preparar una composición farmacéutica pulverizable tópica libre de propulsores, consistentes en:

- a) calentar una mezcla consistente en un agente emulsionante y una sustancia inmiscible en agua para obtener una fase oleosa;
- b) eventualmente, mezclar un antioxidante, un conservante o ambos con la fase oleosa de a);
- c) mezclar un principio activo con un potenciador de la penetración;
- d) mezclar el material de c) con la mezcla de a) o b);
- e) disolver un polímero en agua; y
- f) mezclar la fase oleosa de d) con la fase acuosa de e), para formar una emulsión.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra perfiles de disolución *in vitro* comparativos del fármaco liberado de formulaciones preparadas en el Ejemplo Comparativo 1, y de un producto de referencia comercial.

La Fig. 2 muestra las concentraciones de fármaco en diferentes capas de la piel a las 8 horas y a las 24 horas de

la aplicación para determinadas formulaciones preparadas en los Ejemplos Comparativos 2 y 3.

La Fig. 3 muestra las fórmulas estructurales para determinadas impurezas relacionadas con el dipropionato de betametasona.

5 Descripción detallada

El término "estable", tal como se utiliza aquí, se refiere a la estabilidad física y/o a la estabilidad química del principio activo en una composición tópica, donde los cambios en los valores del ensayo del fármaco y/o en el contenido en impurezas son inferiores a aproximadamente el 10%, durante el almacenamiento para el estudio de estabilidad de la composición a 25°C y un 60% de humedad relativa (HR), o a 30°C y un 65% de HR, o a 40°C y un 75% de HR, durante periodos tales como 3, 6, 12, 18 ó 24 meses.

El término "libre de propulsores", tal como se utiliza aquí, indica que las composiciones no son suministradas en mezcla con ninguno de los propulsores en aerosol comúnmente empleados, tales como fluoroclorohidrocarburos, hidrocarburos, gases comprimidos y similares.

El término "substancialmente libre", tal como se utiliza aquí, indica que una sustancia especificada a la que se hace referencia está presente en cantidades no mayores del 10% en peso de la composición total.

Aspectos de la presente solicitud proporcionan composiciones farmacéuticas tópicas que incluyen al menos un esteroide como principio activo, el cual no es irritante para la piel, no es tóxico y es bien tolerado.

En un aspecto, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica tópica pulverizable libre de propulsores para administración directa sobre una parte afectada de la piel de un sujeto que lo necesite, consistente en: un esteroide; un agente emulsionante que incluye éster de sorbitán y ácido graso; un polímero; agua; una sustancia inmiscible en agua; alcohol y propilenglicol, cada uno en cantidades no mayores del 10% en peso de la composición total; y al menos un potenciador de la penetración cutánea en cantidades de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 15 por ciento en peso; dicha composición es una emulsión de base acuosa.

En un aspecto, el esteroide está presente en su forma ácida o básica, su forma salina, su forma de éster, su forma isomérica o como un profármaco de las mismas.

En realizaciones, el esteroide de la presente solicitud es betametasona, o una sal, éster, isómero, derivado o profármaco de la misma.

En realizaciones, la betametasona está presente en forma de dipropionato de betametasona.

En realizaciones, el esteroide de la presente solicitud es el furoato de mometasona.

En realizaciones, el esteroide de la presente solicitud es el valerato de betametasona.

En realizaciones, el esteroide de la presente solicitud es el acetónido de triamcinolona.

En realizaciones, el esteroide de la presente solicitud es el dipropionato de alclometasona.

En un aspecto, se puede añadir un principio activo en forma amorfa, en forma cristalina o como mezclas de las mismas.

En un aspecto, una composición de la presente solicitud es fácilmente fabricada, no irritante para la piel, no tóxica y bien tolerada, aportando de este modo un alto grado de conformidad por el paciente, y es útil en la profilaxis, el mejoramiento o el tratamiento de enfermedades o trastornos de la piel, tales como la psoriasis, las dermatosis que responden a esteroides, el eritema, las reacciones de sensibilidad por contacto y otras enfermedades o trastornos asociados.

En un aspecto, las formulaciones de la presente solicitud proporcionan una liberación mantenida del principio activo, para una mejor permeación cutánea y confort del paciente.

En realizaciones, las composiciones de la presente solicitud están substancialmente libres de alcohol y/o libres de propilenglicol.

En un aspecto, las composiciones de la presente solicitud son física y químicamente estables durante tiempos relevantes desde el punto de vista comercial.

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas pulverizables tópicas de la presente solicitud son útiles en el tratamiento de la psoriasis, y además pueden aportar un efecto humectante y/o calmante en el sitio de aplicación a la piel. En un aspecto, una composición reduce la sequedad que acompaña a la acumulación de piel en las placas psoriásicas. En un aspecto, una composición puede ser aplicada directamente a las lesiones psoriásicas o a las dermatosis y puede ayudar a reducir la inflamación, a eliminar la acumulación de escamas, a reducir la renovación de la piel y/o a eliminar las placas de la piel afectada.

En un aspecto, la composición proporciona un flujo aumentado del principio activo a través de la región localizada de la superficie corporal para alcanzar la capa dérmica, siendo así útil en la profilaxis, el mejoramiento o el tratamiento de enfermedades o trastornos cutáneos.

En realizaciones, está presente un potenciador de la penetración en una composición en cantidades de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 10% en peso. En realizaciones, está presente un potenciador de la penetración en una composición en cantidades de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 10% en peso.

En un aspecto, las enfermedades o trastornos de la piel tratados usando las composiciones de la solicitud incluyen placas psoriásicas, dermatosis que responden a los esteroides, eritema, reacciones de sensibilidad por contacto y otras enfermedades o trastornos asociados.

En un aspecto, las enfermedades o trastornos de la piel tratados usando las composiciones de la solicitud incluyen dermatitis atópica, dermatitis seborreica, eccema, psoriasis en placas, psoriasis eritrodérmica, psoriasis del cuero cabelludo y cualquier combinación de éstos.

En un aspecto, la presente solicitud proporciona composiciones para uso en la profilaxis, el mejoramiento o el tratamiento de enfermedades o trastornos de la piel, consistente en administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición pulverizable a un sujeto que lo necesite. En aspectos, las enfermedades o trastornos de la piel son la psoriasis, las dermatosis que responden a esteroides, el eritema, las reacciones de sensibilidad por contacto y otras enfermedades o trastornos asociados.

En realizaciones, las composiciones de la presente solicitud incluyen uno o más principios activos adicionales útiles en el tratamiento de la psoriasis y de las afecciones patológicas asociadas, incluyendo principios activos sintéticos, semisintéticos u obtenidos de manera natural.

Las composiciones de la presente solicitud pueden ser usadas para la profilaxis, el mejoramiento o el tratamiento de enfermedades y trastornos de la piel, consistentes en administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición pulverizable a un sujeto que lo necesite. Las composiciones de la presente solicitud son también útiles conjuntamente con otras terapias, tales como la fototerapia.

En realizaciones, las composiciones de la presente solicitud son fácilmente lavables con agua y eliminables del sitio de aplicación. En realizaciones, las composiciones de la presente solicitud, cuando se aplican por pulverización sobre la piel, son substancialmente no oclusivas para la piel.

En realizaciones, las composiciones de la presente solicitud están substancialmente libres de alcohol y/o libres de propilenglicol, de tal forma que cualesquiera cantidades presentes no causan una significativa irritación cutánea ni imparten ningún atributo no deseado a la composición.

En realizaciones, las composiciones incluyen al menos un esteroide como principio activo y uno o más excipientes, en forma de sprays tópicos. Las concentraciones de un principio activo contenido en una composición de la presente solicitud varían de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 10%, o de aproximadamente un 0,025% a aproximadamente un 0,5%, en peso.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona dispositivos dispensadores que contienen composiciones tópicas libres de propulsores, donde el dispositivo comprende un envase, un dispensador de bomba, un tubo de inmersión, una válvula dosificadora y un accionador, y donde el dispensador de bomba es capaz de dispensar la composición a través del tubo de inmersión hacia la válvula dosificadora, y a través del accionador provisto de un orificio, de tal forma que se libera la composición consistentemente en forma de un spray substancialmente uniforme.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona dispositivos dispensadores que contienen una composición tópica libre de propulsores, donde los dispositivos comprenden un envase que tiene en su interior un sistema de bolsillo o una bolsa llena de la composición, eventualmente provisto de un tubo de inmersión y de un accionador provisto de una válvula, estando el recipiente lleno de un gas, tal como nitrógeno gaseoso o aire comprimido, que rodea al bolsillo o a la bolsa. La introducción de la composición en el sistema puede aumentar aún más la presión del sistema, el cual es capaz de dispensar composición desde el bolsillo o la bolsa hacia el accionador provisto de

una válvula, de tal modo que la composición se libera al accionarlo en forma de spray.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona procedimientos para preparar composiciones tópicas libres de propulsores en forma pulverizable, las cuales contienen al menos un esteroide como principio activo.

En realizaciones, las ventajas de las formulaciones pulverizables tópicas de la presente solicitud incluyen una o más de no irritación en el sitio de aplicación, facilidad de aplicación, utilidad durante largos períodos de tiempo, ausencia de manchas en la ropa y no posesión de un olor fuerte o desagradable. Esto facilita el que un sujeto que lo necesite mantenga aplicaciones regulares de las medicaciones, evitando así una retirada abrupta de las aplicaciones de las composiciones esteroideas, lo que a su vez previene la aparición de una recidiva agresiva de la afección de la enfermedad.

En realizaciones, las composiciones de la solicitud incluyen al menos un fármaco esteroideo, tal como dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, pivalato de clocortolona, desonida, desoximetasona, dexametasona, acetato de dexametasona, nicotinato de dexametasona, propionato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, valerato de dexametasona, diacetato de diflorasona, valerato de difluocortolona, fluandrenolida, pivalato de flumetasona, fluocinolona acetónido, fluocinonida, éster butílico de fluocortina, propionato de fluticasona, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona monohidrato, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, 17-butilato-21-propionato de hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, probutato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de prednisolona, 17-valerato-21-acetato de prednisolona, acetónido de triamcinolona, acetato de triamcinolona, diacetato de triamcinolona y prednicarbat. También son útiles otros compuestos fármaco, y esta solicitud contempla además de manera específica el uso de cualesquiera combinaciones de fármacos esteroideos.

Según la invención, a menos que se especifique algo diferente, la mención de un principio activo, tal como un esteroide, pretende incluir el compuesto fármaco o cualquier sal, éster, isómero, conjugado, derivado o profármaco del mismo.

El principio activo está generalmente presente en cantidades de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 1%, en peso de la composición. Sin embargo, otras cantidades resultan útiles, dependiendo de la potencia del principio activo y de las afecciones que haya que tratar.

En realizaciones, un esteroide presente en las composiciones tópicas es el dipropionato de betametasona, que se administra típicamente en dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a un sujeto que lo necesite.

En realizaciones, el esteroide es el dipropionato de betametasona, presente en las composiciones tópicas en concentraciones de aproximadamente el 0,064% en peso, aunque se pueden usar cantidades mayores o menores según se desee, por ejemplo de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,5% en peso, o de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,07% en peso. En realizaciones, el compuesto de betametasona usado en la presente solicitud está presente en las composiciones en cantidades equivalentes a de aproximadamente el 0,025% a aproximadamente el 0,1%, o de aproximadamente el 0,05%, en peso de betametasona base.

En realizaciones, las composiciones de la presente solicitud son formuladas como emulsiones, que tienen una fase oleosa o hidrofóbica, una fase acuosa o hidrofílica y un emulsor. Cuando se dispersa la fase oleosa en forma de gotitas en una fase continua acuosa, a esto se le denomina un tipo de emulsión de "aceite en agua". Cuando se dispersa la fase acuosa en forma de gotitas en una fase continua oleosa, a esto se le denomina un tipo de emulsión de "agua en aceite". En realizaciones, la fase hidrofóbica representa de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 90% en peso de la composición. Las composiciones en forma de emulsiones pueden ser micro- o nanoemulsiones. En realizaciones, los tamaños medios de partícula de las gotitas de la fase dispersa son inferiores a aproximadamente 500 μm . En realizaciones, los tamaños medios de partícula de las gotitas de la fase dispersa son inferiores a aproximadamente 2.000 nm.

En realizaciones, las composiciones de la presente solicitud incluyen excipientes, incluyendo, aunque sin limitación, uno o más de soportes, emulsores, coemulsores, potenciadores de la permeación o de la penetración, solventes, cosolventes, emolientes, antioxidantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes gelificantes o espesantes, polímeros, surfactantes, agentes calmantes, modificadores del pH, solubilizadores, humectantes, emolientes, hidratantes, bases oleosas y similares.

Los "emolientes" son sustancias que ablandan y calman la piel. Se utilizan para corregir la sequedad y la descamación de la piel. Diversos emolientes incluyen, aunque sin limitación, aceites de origen natural, tales como el aceite de almendras, el aceite de coco, el aceite de oliva, el aceite de palma, el aceite de cacahuete y similares; ácidos grasos, tales como el ácido láurico, el ácido mirístico, el ácido palmítico y el ácido esteárico; ésteres de alcoholes monohídricos de los ácidos grasos, tales como el laurato de etilo, el laurato de isopropilo, el miristato de etilo, el miristato de n-propilo, el miristato de isopropilo, el palmitato de etilo, el palmitato de isopropilo, el palmitato de metilo, el estearato de metilo, el estearato de etilo, el estearato de isopropilo, el estearato de butilo, el estearato de isobutilo, el estearato de amilo y el estearato de isoamilo; glicoles, tales como etilenglicol, dietilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol; alcoholes alifáticos ramificados, tales como el alcohol laurílico, el alcohol miristílico y el alcohol estearílico, y cualesquiera combinaciones de los mismos.

El término "soporte" indica ingredientes orgánicos o inorgánicos, naturales o sintéticos, con los que se combina un principio activo para facilitar la aplicación de una composición. El término "soporte" incluye, aunque sin limitación, uno o más de agua, acetona, sola o en combinación con materiales tales como fluidos de silicona. Las cantidades de soporte pueden ser de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 99% del peso total de la composición. En realizaciones, un soporte según la presente solicitud consiste en agua. En realizaciones, el soporte puede incluir, además de agua, sustancias inmiscibles en agua, tales como cualquier éster graso de ácidos grasos naturales farmacéuticamente aceptable, triglicéridos de origen animal o vegetal, triglicéridos de cadena media, mezclas de mono-, di- y/o triglicéridos, ceras, aceites vegetales hidrogenados y sus mezclas.

Como ejemplos de polímeros adecuados para uso en las composiciones, se incluyen, aunque sin limitación, carbómeros, polietilenglicoles, polímeros de acrilato, polímeros de metacrilato, polivinilpirrolidonas, copolímeros basados en metacrilato de butilo y metacrilato de metilo povidona, acetatos de vinilo, acetatos de polivinilo, celulosas, gomas, alginatos, ftalatos de acetato de celulosa, butiratos de acetato de celulosa, ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa y similares. Como ejemplos, se incluyen los productos Carbopol®, PEG 400, Eudragit® 100, Eudragit® RSPO, Eudragit® RLPO, Eudragit® ND40, Plasdone®, copolímeros basados en metacrilato de butilo y metacrilato de metilo (Plastoid® B), alquilcelulosas, tales como etilcelulosas y metilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, tales como hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, tales como hidroxipropilmetilcelulosas e hidroxibutilmetilcelulosas, gomas, tales como goma xantana, tragacanto, goma de guar, goma de algarroba, acacia y similares. La cantidad de polímero puede ser de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 50% en peso del peso total de la composición.

Otros polímeros útiles incluyen poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, haluros de polivinilo, poliglicolidas, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, acetatos de celulosa, propionatos de celulosa, butiratos de acetato de celulosa, ftalatos de acetato de celulosa, carboxietilcelulosas, triacetatos de celulosa, sales sódicas de sulfato de celulosa, poli(etacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polietilenos, polipropilenos, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poliestirenos y similares, incluyendo cualesquiera mezclas de los mismos.

Como ejemplos de otros polímeros útiles, se incluyen polímeros sintéticos, tales como polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(ortoéster), poliuretanos, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(caprolactona), poli(hidroxibutirato), poli(lactida-co-glicolida) y poli(lactida-co-caprolactona), y polímeros naturales, tales como alginato y otros polisacáridos que incluyen, aunque sin limitación, arabinanos, fructanos, fucanos, galactanos, galacturonanos, glucanos, mananos, xilanos (tales como, por ejemplo, inulina), levano, fucoidano, carragenina, galatocarolosa, ácido péctico, pectina, amilosa, pululano, glicógeno, amilopectina, celulosa, dextrano, pustulano, quitina, agarosa, keratano, condroitano, dermatano, ácido hialurónico, ácido algínico, goma xantana, almidones y otros varios homopolímeros y heteropolímeros naturales, tales como los que contienen uno o más de aldosas, cetosas, ácidos o aminas, eritrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, eritrola, ribulosa, xilulosa, psicosa, fructosa, sorbosa, tagatosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, trehalosa, maltosa, celobiosa, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparragina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina, ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido galacturónico, ácido manurónico, glucosamina, galactosamina y ácido neuramínico, y derivados naturales de los mismos, e incluyendo dextrano y celulosa, colágeno, albúmina y otras proteínas hidrofílicas, zeína y otras prolaminas y proteínas hidrofóbicas, copolímeros y sus mezclas.

El contenido en polímero puede ser de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 45% del peso total de la composición. El agente emulsionante consiste en éster de sorbitán y ácido graso. Los ésteres de sorbitán y ácido graso son una serie de mezclas de ésteres parciales de sorbitol y sus mono- y dianhídridos con ácidos grasos. Los

- ésteres de sorbitán incluyen los productos vendidos como Arlacel® 20, Arlacel 40, Arlacel 60, Arlacel 80, Arlacel 83, Arlacel 85, Arlacel 987 y cualesquiera mezclas de los mismos. Como ejemplos de otros agentes emulsionantes adecuados, se incluyen, aunque sin limitación, cocoanfodiaceato disódico, cocoato de glicerilo (7 OE) oxietilenado, PEG-20 succinato de hexadecenilo, PEG-15 estearil éter, sales de monosulfosuccinato de monoetanolamida
- 5 ricinoleica, triglicérido ricinoleico hidrogenado oxietilenado que contiene 60 unidades de óxido de etileno, tal como los productos vendidos por BASF bajo las denominaciones de marca Cremophor® RH 60 o Cremophor® RH 40 (aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40), polímeros tales como poloxámeros, que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, y las sustancias grasas no sólidas a temperatura ambiente (es decir, a
- 10 temperaturas que van desde aproximadamente 20 hasta 35°C), tales como aceite de sésamo, aceite de almendra dulce, aceite de hueso de albaricoque, aceite de girasol, palmitato de octoxiglicerilo (o palmitato de 2-etilhexil gliceril éter), behenato de octoxiglicerilo (o behenato de 2-etilhexil gliceril éter), adipato de dioctilo y tartratos de dialcoholes ramificados. Los éteres de polietilenglicol de ácido esteárico están en otro grupo de emulsos que pueden ser utilizados en las emulsiones. Son ejemplos de éteres de polietilenglicol de ácido esteárico steareth-2, steareth-4,
- 15 steareth-6, steareth-7, steareth-10, steareth-11, steareth-13, steareth-15, steareth-20, éteres de polietilenglicol de alcohol estearílico (steareth 21) y cualesquiera mezclas de los mismos. Otros agentes emulsionantes incluyen laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrialquilamonio, polioxietileno ésteres de sorbitán y ácido graso y cualesquiera mezclas de los mismos. Las cantidades de emulsor pueden ser de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 45% del peso total de las composiciones.
- 20 Como agentes emulsionantes no iónicos, se incluyen los que pueden ser definidos en sentido amplio como productos de condensación de alcoholes de cadena larga, v.g., alcoholes C₈₋₃₀, con polímeros de azúcares o de almidón, es decir, glicósidos. Diversos azúcares incluyen, aunque sin limitación, glucosa, fructosa, manosa y galactosa, y diversos alcoholes de cadena larga incluyen, aunque son limitación, alcohol decílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico y similares.
- 25 Otros agentes emulsionantes no iónicos útiles incluyen los productos de condensación de óxidos de alquileo con ácidos grasos, tales como ésteres de óxido de alquileo de ácidos grasos. Otros surfactantes no iónicos son los productos de condensación de óxidos de alquileo con 2 moles de ácidos grasos, tales como diésteres de óxido de alquileo de ácidos grasos.
- 30 Los agentes emulsionantes pueden también incluir cualquiera de una amplia variedad de surfactantes catiónicos, aniónicos, zwitteriónicos y anfotéricos conocidos en la técnica. Como ejemplos no limitativos de agentes emulsionantes aniónicos, se incluyen isetonatos de alquilo, sulfatos de alquilo y éter de alquilo y sus sales, fosfatos de alquilo y éter de alquilo y sus sales, tauratos de alquilmetilo y jabones (v.g., sales de metales alcalinos y sales de sodio o potasio) de ácidos grasos.
- 35 Como ejemplos de agentes emulsionantes anfotéricos y zwitteriónicos, se incluyen los que se describen ampliamente como derivados de aminas secundarias y terciarias alifáticas en las que el radical alifático puede ser de cadena lineal o ramificada, donde uno de los substituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a
- 40 aproximadamente 22 átomos de carbono y uno contiene en grupo aniónico hidrosolublizador, v.g., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Como ejemplos específicos, se incluyen alquiliminoacetatos, iminodialcanoatos y aminoalcanoatos, imidazolinio y derivados de amonio. Otros agentes emulsionantes anfotéricos y zwitteriónicos adecuados incluyen betainas, sultainas, hidroxisultainas, alquilsarcosinatos y alcanolsarcosinatos.
- 45 Los agentes emulsionantes de silicona son típicamente organopolisiloxanos orgánicamente modificados, a veces denominados surfactantes de silicona. Como agentes emulsionantes de silicona útiles, se incluyen dimeticona copolios. Estos materiales son polidimetilsiloxanos, que han sido modificados para incluir cadenas laterales de poliéter, tales como cadenas de óxido de polietileno, cadenas de óxido de polipropileno, mezclas de estas cadenas y cadenas de poliéter que contienen restos derivados tanto de óxido de etileno como de óxido de propileno.
- 50 Las cantidades de emulsor pueden ser de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 45% del peso total de la composición.
- 55 Como coemulsos o agentes emulsionantes secundarios, se incluyen polioxilglicéridos, tales como macroglicéridos de oleoil (Labrafil® M 1944CS), macroglicéridos de linoleoil (Labrafil® M 2125CS), macroglicéridos de caprilocaproil (Labrasol®), alcohol cetílico (y) ceteth-20 (y) steareth-20 (Emulcire™ 61 WL 2659), estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-75 (Gelot® 64) y cualesquiera mezclas de los mismos.
- 60 Un "potenciador de la permeación" o "potenciador de la penetración" es un componente utilizado para potenciar el índice de penetración de los fármacos a través de la piel o de las membranas mucosas, tal como disminuyendo temporalmente la impermeabilidad de la piel o de las membranas. Los potenciadores de la permeación también han recibido el nombre de "acelerantes" y "promotores de la absorción". Existen numerosos potenciadores de la penetración que pueden ser utilizados. Entre los diversos potenciadores útiles de la permeación, se incluyen, por

ejemplo: polioles y ésteres, incluyendo polietilenglicol, monolaurato de polietilenglicol y butanodiol; sulfóxidos, incluyendo sulfóxido de dimetilo y sulfóxido de decilmetilo; éteres, incluyendo dietilenglicol monoetil éter (v.g., Transcutol® P) y dietilenglicol monometil éter; ácidos grasos, incluyendo ácido láurico, ácido oleico y ácido valérico; ésteres de ácidos grasos, incluyendo miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, propionato de metilo y oleato de etilo; compuestos nitrogenados, incluyendo urea, dimetilacetamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona, etanolamina, metil-2-pirrolidona, dietanolamina y trietanolamina; terpenos; alcanonas; ácidos orgánicos, incluyendo ácido salicílico, ácido cítrico y ácido succínico; y cualesquiera mezclas de los mismos. Además, también se pueden usar uno o más surfactantes como potenciador de la permeación o de la penetración. Se puede usar un potenciador de la permeación en concentraciones de aproximadamente un 0,001-15%, o de aproximadamente un 0,05-12%, o de aproximadamente un 3-10%, del peso total de la composición.

El término "conservante" se refiere a un agente químico natural o sintético que se añade a los productos para evitar la descomposición por el crecimiento microbiano o por cambios químicos no deseables. Los conservantes pueden ser deseablemente incorporados a una composición para proteger frente al crecimiento de microorganismos potencialmente perjudiciales. Aunque los microorganismos tienden a crecer en una fase acuosa, los microorganismos también pueden residir en una fase hidrofóbica u oleosa. Como conservantes adecuados para las composiciones de la presente invención, se incluyen, aunque sin limitación, metilparabén, propilparabén, alcohol bencílico, clorocresol, cloruro de benzalconio, cloruro de cetrimonio, edetato de sodio, ácido bórico y cualesquiera mezclas de los mismos. La cantidad de conservante puede ser de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 25% del peso total de la composición.

Los antioxidantes son sustancias que inhiben la oxidación o suprimen reacciones promovidas por el oxígeno o por peróxidos. Los antioxidantes, especialmente los antioxidantes liposolubles, pueden ser absorbidos en la membrana celular para neutralizar los radicales oxígeno y proteger así la membrana. Como antioxidantes adecuados para las composiciones de la presente invención, se incluyen, aunque sin limitación, ácido ascórbico (vitamina C), glutatión, ácido lipoico, ácido úrico, carotenos, α -tocoferol (vitamina E), ubiquinol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, benzoato de sodio, galato de propilo (PG, E310) y terc-butilhidroquinona. Las cantidades de antioxidante pueden ser de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 20%, del peso total de la composición.

"Solvente" se refiere a componentes que ayudan a la disolución del fármaco en la formulación. Los solventes sirven para mantener una solución del fármaco en la composición. Algunos solventes pueden también potenciar la penetración percutánea del fármaco y/o actuar como humectantes. Para fármacos esteroideos, los solventes pueden incluir sustancias inmiscibles en agua, tales como ésteres grasos de ácidos grasos naturales, triglicéridos de origen animal o vegetal, triglicéridos de cadena media, mezclas de mono-, di- y/o triglicéridos, ceras, aceites vegetales hidrogenados y sus mezclas. Algunos ejemplos específicos incluyen aceite de ricino, aceite de lanolina, triglicéridos de citrato de trisocetilo de 10-18 átomos de carbono, triglicéridos caprílicos/cápricos, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de linaza, aceite de visón, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de girasol, aceite de nuez, dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, aceites de parafina saturados, aceites minerales ligeros o pesados, aceites o glicéridos vegetales y similares.

Algunas de las sustancias excipientes antes descritas pueden tener más de una función en una formulación. Por ejemplo, una sustancia puede ser a la vez un solvente y un potenciador de la penetración, o a la vez un solvente y un soporte. Las categorizaciones de los materiales antes descritos no han de ser consideradas como limitantes o restrictivas en modo alguno.

Las composiciones de la presente solicitud están en forma de una emulsión de base acuosa. La emulsión puede estar en forma de un tipo de emulsión de aceite en agua o de un tipo de emulsión de agua en aceite. Una emulsión de base acuosa, tal como una emulsión de aceite en agua, tiene frecuentemente una menor viscosidad que otros tipos de emulsiones y exhibe una estabilidad de almacenamiento apreciable. En general, las emulsiones de aceite en agua tienen mejores propiedades de sensación en la piel, cuando se aplican a la piel, ya que éstas dan sensaciones similares a un material acuoso.

Las composiciones pueden ser aplicadas directamente sobre las áreas afectadas de la piel, tales como placas psoriásicas o dermatosis. Las composiciones pulverizables, al ser pulverizadas, forman gotitas sobre las áreas afectadas y, en realizaciones, pueden proporcionar una liberación del principio activo durante un periodo prolongado de tiempo. Las viscosidades de las emulsiones de base acuosa de la presente solicitud varían con frecuencia en el rango de aproximadamente 0,01-15 Pascales segundo, "Pa·s" (10-15.000 centipoises, "cP"), aproximadamente 0,1-1,5 Pa·s (100-1.500 cP) o aproximadamente 0,2-1 Pa·s (200-1.000 cP).

Aspectos de la presente divulgación también proporcionan dispositivos dispensadores para la administración tópica de las composiciones sobre la piel en forma de sprays. En realizaciones, la presente solicitud proporciona dispositivos, que se llenan con las composiciones, consistentes en un envase, un dispensador y un cierre.

En ejemplos, los cierres usados para el envasado están hechos de una sustancia polimérica, tal como polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE) o resinas. Los cierres tienen particularmente forma de tapas que se ajustan sobre los envases para ayudar a proporcionar soporte a la unidad dispensadora y/o para blindar los contenidos del envase del ambiente externo. Los diversos materiales del envase incluyen, aunque sin limitación, acero chapado en estaño, aluminio, acero inoxidable, plásticos y vidrio.

Es un ejemplo de dispensador una unidad que contiene una bomba que puede ser adaptada para ajustarse sobre cualquier tipo de envase, tal como mediante roscas que se corresponden con el roscado del envase. La bomba puede dispensar las composiciones pulverizables de la presente solicitud a través de un tubo de inmersión que se extiende hacia un envase desde un accionador y que se une a una válvula de una vía, que libera la composición por un orificio existente en el accionador en forma de spray. La válvula puede ser una válvula dosificadora.

Entre los diversos tipos de válvulas que pueden ser usadas, se incluyen, aunque sin limitación, válvulas de pulverización continua y válvulas dosificadoras. Los accionadores permiten una fácil apertura y cierre de la válvula y son parte integral de un envase. Esto sirve también para ayudar a producir el tipo requerido de descarga del producto. Entre los diversos tipos de accionadores, se incluyen, aunque sin limitación, accionadores de spray, accionadores de espuma, accionadores de corriente sólida y accionadores especiales.

En un ejemplo, un dispositivo dispensador puede ser un dispositivo consistente en un envase, que tiene en su interior un sistema de bolsillo o bolsa que contiene el producto, eventualmente equipado con un tubo de inmersión y un accionador provisto de una válvula, donde se llena el envase con nitrógeno gaseoso o aire comprimido, rodeando el bolsillo o bolsa. Los envases pueden estar hechos de chapa de aluminio o de estaño y el sistema de bolsillo o la bolsa que contiene el producto puede estar hecho de capas de polietileno (PE), polipropileno (PP), tereftalato de polietileno (PET) y aluminio. La introducción de la composición en el sistema aumenta aún más la presión del sistema, que es capaz de dispensar la composición desde el bolsillo hacia el accionador, provisto de una válvula, de tal modo que la composición se libera de manera consistente en forma de un spray substancialmente uniforme al accionarlo. El bolsillo puede tener un tubo de inmersión en su interior, que comunique con la válvula del accionador, para controlar la velocidad de pulverización y reducir el tamaño de las gotitas.

En ejemplos, un dispositivo dispensador útil para dispensar las composiciones de la presente solicitud proporciona velocidades de pulverización y patrones de pulverización de un modo tal que se dispensa una dosificación substancialmente uniforme cada vez que cubre apreciablemente el área afectada deseada de la piel sobre la que se pulveriza la composición. La bomba está pensada para suministrar la composición uniformemente sobre la piel. Cubre un área deseada de la piel y produce gotitas uniformes muy finas, a una velocidad de pulverización especificada, tal como, aunque sin limitación, de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 mg/accionamiento, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg/accionamiento. El dispositivo proporciona un patrón de pulverización reproducible, tal como circular, que frecuentemente cubre un área de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 cm² dependiendo de la distancia desde el sitio de aplicación.

Pueden ser necesarios aproximadamente 2-6 accionamientos de imprimación para que una bomba nueva dispense de manera reproducible las composiciones. En una realización específica, se dispensan aproximadamente 160 µl de una formulación por accionamiento de la bomba. Los dispositivos frecuentemente proporcionan una distribución reproducible de gotitas, en distribuciones en las que aproximadamente un 90% de las gotitas tienen tamaños que oscilan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 µm.

El orificio tiene un tamaño adecuado para controlar los tamaños de las gotitas del producto dispensado. El tamaño del orificio también afecta a la obtención de un patrón de pulverización característico uniforme.

En realizaciones, las composiciones útiles en el tratamiento de la psoriasis pueden ser envasadas en una botella provista de un cierre de bomba de pulverización unido que puede ser mecánicamente accionado por un paciente o cuidador para aplicar la composición a la piel afectada (es decir, un cierre de pulverización de tipo bomba).

En realizaciones, se puede aplicar una formulación de spray de la presente solicitud de un modo esencialmente más fácil y más exacto de lo que se pueden aplicar las cremas y ungüentos, ya que, para la aplicación del spray, es únicamente necesario pulverizar un volumen dado, mientras que la aplicación de los productos semisólidos requiere una estimación fácilmente accesible y visual de la cantidad de crema o la cantidad de ungüento. Además, se pueden evitar más fácilmente el corrimiento y el ensuciamiento de la ropa sobre grandes áreas superficiales. Para las composiciones de spray, no se requiere necesariamente extender y frotar, contrariamente a los productos de cremas y ungüentos, ya que la capa formada sobre la superficie corporal por evaporación o vaporización del líquido ya tiene una dispersión fina ideal de principio activo, por lo que no se producirá 'dolor por presión' por la aplicación tópica de las composiciones de spray de la presente solicitud.

En un aspecto, las formulaciones pulverizables de emulsión de base acuosa de la presente solicitud también

permiten aplicar un medicamento mediante un método gracias al cual sólo el spray entra en contacto con el área de aplicación.

En un aspecto, la aplicación tópica de las composiciones de la presente solicitud forma un depósito sobre la piel sin formar una película oclusiva, prolongándose así la duración de la acción del principio activo mientras se deja que la piel 'respire'.

Aspectos de la presente solicitud proporcionan además procedimientos para preparar composiciones que pueden ser cargadas en dispositivos dispensadores adecuados. En ejemplos de la divulgación, los procedimientos consisten en:

- a) preparar una composición que contiene el principio activo y uno o más excipientes adecuados, y
- b) cargar una cantidad deseada de la composición en un dispositivo dispensador.

En realizaciones, los procedimientos para preparar composiciones tópicas que contienen betametasona como principio activo y excipientes consisten en:

- a) calentar una mezcla consistente en un agente emulsionante y un solvente para obtener una fase oleosa;
- b) eventualmente, mezclar un antioxidante y/o conservante en la fase oleosa de a);
- c) mezclar un principio activo con un potenciador de la penetración;
- d) mezclar el material de c) con el material de a) o b);
- e) disolver un polímero en una fase acuosa;
- f) mezclar la fase oleosa de d) lentamente con la fase acuosa de e) con mezcla continua; y
- g) homogeneizar la mezcla de f), seguido de enfriamiento.

En realizaciones, las composiciones de la presente solicitud tienen valores de pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 7, o de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6.

En realizaciones, la fase oleosa para una emulsión es una mezcla de agentes emulsionantes y un solvente.

En realizaciones, las composiciones pulverizables de betametasona de la presente solicitud exhiben un perfil de disolución del fármaco comparable al de una loción comercial DIPROLENE®, un producto de Schering Corporation, que contiene un 0,05% de betametasona (en forma de dipropionato de betametasona), agua, alcohol isopropílico (30%), hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, fosfato de sodio, ácido fosfórico e hidróxido de sodio.

En realizaciones, las formulaciones de propionato de betametasona de la presente solicitud pueden contener cualesquiera una o más de impurezas, tales como impureza A (17-propionato de betametasona) en cantidades no mayores de aproximadamente un 5%, impureza B (21-propionato de betametasona) en cantidades no mayores de aproximadamente un 2%, impureza C (17-propionato 21-acetato de betametasona) en cantidades no mayores de aproximadamente un 1%, e impureza D (21-valerato de betametasona) en cantidades no mayores de aproximadamente un 1%, teniendo estas impurezas las estructuras mostradas en la Fig. 3, y cualquier otra impureza relacionada con el fármaco, en cantidades tales que cualquiera de tales impurezas no afecte de un modo substancialmente adverso a la seguridad de la composición. Las impurezas A y B son primariamente observadas durante los estudios de estabilidad de una formulación, y las impurezas C y D son generalmente impurezas relacionadas con el proceso desde la síntesis del fármaco. Los anteriores límites de impurezas son expresados como porcentajes del contenido de fármaco de la etiqueta en la formulación.

Se facilitan los siguientes ejemplos para ilustrar determinados aspectos y realizaciones específicas de la solicitud, y éstos no han de ser considerados en modo alguno como limitantes del alcance de la solicitud. En los ejemplos, el principio activo dipropionato de betametasona utilizado tiene una distribución del tamaño de partícula donde la mitad de las partículas tienen tamaños inferiores a aproximadamente 50 μm y el 90% de las partículas tienen tamaños inferiores a aproximadamente 300 μm .

Ejemplo comparativo 1: Formulaciones pulverizables de betametasona

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	A	B
Dipropionato de betametasona	0,064	0,064
Palmitoestearato de polietilenglicol y etilenglicol	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxilglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	5	5
Propilparabén	0,8	0,8

Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	-
Goma xantana	-	0,1
Agua	76,3	76,3

Procedimiento de fabricación:

- 5 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla dipropionato de betametasona con dietilenglicol monoetil éter.
- 10 d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.
- 15 Se realiza un estudio del perfil de disolución *in vitro* comparativo, que muestra la liberación del fármaco de la Formulación A y la Formulación B y un producto de referencia comercial. El producto de referencia es la loción DIPROLENE®. El procedimiento de ensayo es como se describe a continuación.
- 20 Se dota a una celda de difusión Franz de una membrana de 0,2 µm de polisulfona sujeta entre los compartimentos donante y receptor. El medio receptor es una mezcla de etanol y agua (20:80 en volumen) con un volumen de reemplazo de 12,0 ml, un volumen de muestra de 2,0 ml en los tiempos de 30, 60, 120, 240 y 360 minutos y manteniendo la temperatura a $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Se aplican aproximadamente 200 mg de la formulación uniformemente sobre la membrana usando una jeringa. Se cubre el compartimento donante usando Parafilm® (mezcla de cera hidrocarbonada y poliolefina). Se analiza el fluido receptor para el fármaco, usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).
- 25

Tabla 1

Minutos	% Acumulativo de fármaco liberado		
	Diprolene	Formulación A	Formulación B
30	28,6	1,6	1,0
60	66,5	3,3	3,7
120	100,3	5,65	8,2
240	117,9	10,8	15,6
360	123,8	15,5	22,4

- 30 La liberación del fármaco de la loción DIPROLENE es rápida. Sin embargo, la liberación de betametasona de la Formulación A y la Formulación B es lenta y mantenida a lo largo de varias horas. Los resultados están representados en la Fig. 1. Queda un tiempo de desfase de liberación por debajo de los 30 minutos en todas las composiciones estudiadas, y se supone que a él contribuye principalmente la membrana polimérica usada para el estudio de liberación. Las velocidades de liberación del fármaco, ajustadas a la ecuación de Higuchi, para las
- 35 Formulaciones A y B, son mostradas en la Tabla 2.

Tabla 2

Formulación	Velocidad de liberación ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}^{0,5}$)	Tiempo de desfase de liberación (minutos)	Coefficiente de regresión
A	1,023	20,4	0,984
B	1,587	28,2	0,993

- 40 Las formulaciones preparadas, cargadas en envases cerrados, son expuestas a condiciones de estudio de estabilidad de 25°C y un 60% de humedad relativa (HR), 30°C y un 65% de HR y 40°C y un 75% de RH durante tres meses, y se muestran los análisis en diversos puntos de almacenamiento en las Tablas 3 y 4, donde los valores son los porcentajes del contenido de fármaco de la etiqueta.

Tabla 3 - Formulación A

Condiciones de almacenamiento		Ensayo del fármaco	Impurezas				
			A	B	C	D	Total
Inicial	--	99,08	--	--	--	--	2,09
1 mes	25°C	100,7	0,63	0,27	ND	ND	1,34
	30°C	100	0,73	0,28	ND	ND	1,48
	40°C	99,36	0,92	0,25	ND	ND	1,59
2 meses	25°C	103,5	0,78	0,39	ND	ND	1,61
	30°C	102,4	0,89	0,3	ND	ND	1,77
	40°C	100,7	1,34	0,4	ND	ND	2,62
3 meses	25°C	101,3	0,57	0,24	ND	ND	1,54
	30°C	101,6	0,76	0,26	ND	ND	1,72
	40°C	100,6	1,52	0,34	ND	ND	2,18
ND = no detectado.							

ND = no detectado.

Tabla 4 - Formulación B

Almacenamiento		Ensayo del fármaco	Impurezas				
			A	B	C	D	Total
Inicial	--	101,81	--	--	--	--	1,52
1 mes	25°C	99,5	0,32	0,26	ND	ND	0,75
	30°C	103,2	0,33	0,29	ND	ND	0,61
	40°C	103,4	0,41	0,35	ND	ND	0,76
2 meses	25°C	102,3	0,34	0,32	ND	ND	1,04
	30°C	102,3	0,34	0,31	ND	ND	0,65
	40°C	102,5	0,59	0,36	ND	ND	0,95
3 meses	25°C	99,4	0,31	0,29	ND	ND	0,99
	30°C	99,6	0,37	0,32	ND	ND	1,1
	40°C	98,2	0,74	0,33	ND	ND	1,83
ND = no detectado.							

ND = no detectado.

Ejemplo comparativo 2: Formulaciones pulverizables de betametasona

Ingrediente	Porcentaje en peso				
	C	D	E	F	G
Dipropionato de betametasona	0,032	0,064	0,064	0,064	0,064
Palmitoestearato de PEG-6 (y) palmitoestearato de etilenglicol (y) palmitoestearato de PEG-32	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06	7,06	7,06	7,06
Polioxilglicéridos de oleoil	2,94	2,94	2,94	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	3	5	7	3	10
Propilparabén	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Agua	78,31	76,28	74,28	78,28	71,28

10 Procedimiento de fabricación:

- a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoil y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla dipropionato de betametasona con dietilenglicol monoetil éter.
- d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- e) Se disuelve hidroxietilcelulosa en agua.
- f) Se añade lentamente la fase oleosa de d) a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

Se realiza un estudio de estabilidad para la Formulación D, que conlleva almacenar la formulación durante 3 meses en envases cerrados en condiciones de 25°C y un 60% de RH, 30°C y un 65% de RH y 40°C y un 75% de RH. Todas las muestras permanecen como emulsiones homogéneas blanquecinas sin separación de fases. Los valores del ensayo del fármaco están dentro de los límites especificados de un 90-110% del contenido de fármaco de la etiqueta para todas las muestras, como se muestra en la Tabla 5, donde todos los valores son porcentajes del contenido de fármaco de la etiqueta. El pH de las muestras permanece entre 3 y 6. Los valores de la viscosidad, medidos a 100 rpm usando un viscosímetro Brookfield CAP 2000+, permanecen próximos a los valores originales para todas las muestras.

Tabla 5

Almacenamiento		Ensayo del fármaco	Impurezas				
			A	B	C	D	Total
Inicial	--	101,6	--	--	--	--	0,14
1 mes	25°C	102,6	0,56	0,03	0,09	ND	0,68
	30°C	100,7	0,63	0,03	0,09	ND	0,74
	40°C	97,7	1,32	0,04	0,09	ND	1,45
2 meses	25°C	100,9	0,77	ND	0,08	ND	0,85
	30°C	100,7	0,91	0,02	0,08	ND	1,02
	40°C	98,7	2,04	0,11	0,07	ND	2,22
3 meses	25°C	101,3	1,04	0,05	0,02	ND	1,17
	30°C	100,5	1,22	0,05	0,02	ND	1,29
	40°C	--	2,92	0,26	0,01	ND	3,24
ND = no detectado.							

ND = no detectado.

Ejemplo comparativo 3: Formulaciones pulverizables de betametasona

Ingrediente	Porcentaje en peso			
	H	I	J	K
Dipropionato de betametasona	0,032	0,064	0,064	0,064
Palmitoestearato de PEG-6 (y) palmitoestearato de etilenglicol (y) palmitoestearato de PEG-32	7,5	7,5	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06	7,06	7,06
Polioxilglicéridos de oleoílo	2,94	2,94	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	3	5	7	3
Propilparabén	0,8	0,8	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05	0,05	0,05
Goma xantana	0,1	0,1	0,1	0,1
Agua	78,31	76,28	74,28	78,28

Procedimiento de fabricación:

- Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- Se mezcla dipropionato de betametasona con dietilenglicol monoetil éter.
- Se mezcla el material de c) con el material de b).
- Se disuelve goma xantana en agua.
- Se añade lentamente la fase oleosa de d) a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- Se homogeneiza la mezcla de (f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

Ejemplo 4: Formulaciones pulverizables de betametasona

Ingrediente	Porcentaje en peso				
	L	M	N	O	P
Dipropionato de betametasona	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064
Palmitoestearato de PEG-6 (y) palmitoestearato de etilenglicol (y) palmitoestearato de PEG-32	1,5	-	-	-	1,5
Estearato de PEG-6 y estearato de PEG-32	-	-	1,5	1,5	-

Estearato de sorbitán	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Éter de PEG de alcohol estearílico	-	2,22	-	-	-
Aceite mineral	7,06	7,06	7,06	7,06	7,06
Polioxilglicéridos de oleoílo	2,94	2,94	2,94	-	-
Alcohol cetílico (y) ceteth 20 (y) steareth 20	-	-	-	1	1
Dietilenglicol monoetil éter	10	5	5	5	5
Propilparabén	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Agua	76,35	74,85	79,13	79,85	81,79

Procedimiento de fabricación:

- 5 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol (y) de etilenglicol (y) palmitoestearato de PEG-32, estearato de PEG-6 y estearato de PEG-32, estearato de sorbitán, éter de PEG de alcohol estearílico, aceite mineral, polioxilglicéridos de oleoílo y alcohol cetílico (y) ceteth 20 (y) steareth 20, según se requiera, y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- 10 b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla dipropionato de betametasona con dietilenglicol monoetil éter.
- d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- e) Se disuelve hidroxietilcelulosa en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- 15 g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 5: Formulaciones pulverizables de mometasona

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 1	AB 2
Furoato de mometasona	0,1	0,1
Palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxilglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	5	5
Propilparabén	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	--
Goma xantana	--	0,1
Agua	76,25	76,25

20 Procedimiento de fabricación:

- a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxilglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- 25 b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla furoato de mometasona con dietilenglicol monoetil éter.
- d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- 30 g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 6: Formulaciones pulverizables de halobetasol

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 3	AB 4
Propionato de halobetasol	0,05	0,05
Palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol	7,5	7,5

Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxilglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	5	5
Propilparabén	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	--
Goma xantana	--	0,1
Agua	76,3	76,3

Procedimiento de fabricación:

- 5 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta a aproximadamente 50-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla propionato de halobetasol con dietilenglicol monoetil éter.
- 10 d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

15 Ejemplo comparativo 7: Formulaciones pulverizables de triamcinolona

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 5	AB 6
Acetónido de triamcinolona	0,1	0,1
Palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxilglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	5	5
Propilparabén	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	--
Goma xantana	--	0,1
Agua	76,25	76,25

Procedimiento de fabricación:

- 20 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla acetónido de triamcinolona con dietilenglicol monoetil éter.
- 25 d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

30 Ejemplo comparativo 8: Formulaciones pulverizables de hidrocortisona

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 7	AB 8
Butirato de hidrocortisona	0,1	0,1
Palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxilglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	5	5
Propilparabén	0,8	0,8

Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	--
Goma xantana	--	0,1
Agua	76,25	76,25

Procedimiento de fabricación:

- 5 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla butirato de hidrocortisona con dietilenglicol monoetil éter.
- 10 d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

15 Ejemplo comparativo 9: Formulaciones pulverizables de betametasona

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 9	AB 10
Valerato de betametasona	0,05	0,05
Palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxiglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	5	5
Propilparabén	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	--
Goma xantana	--	0,1
Agua	76,3	76,3

Procedimiento de fabricación:

- 20 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla valerato de betametasona con dietilenglicol monoetil éter.
- 25 d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

30 Ejemplo comparativo 10: Formulaciones pulverizables de fluocinolona

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 11	AB 12
Acetónido de fluocinolona	0,05	0,05
Palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxiglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	5	5
Propilparabén	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	--
Goma xantana	--	0,1

Agua	76,3	76,3
------	------	------

Procedimiento de fabricación:

- 5 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla acetónido de fluocinolona con dietilenglicol monoetil éter.
- d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- 10 e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

15 Ejemplo comparativo 11: Formulaciones pulverizables de desonida

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 13	AB 14
Desonida	0,05	0,05
Palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxiglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	5	5
Propilparabén	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	--
Goma xantana	--	0,1
Agua	76,3	76,3

Procedimiento de fabricación:

- 20 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla desonida con dietilenglicol monoetil éter.
- 25 d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

30 Ejemplo comparativo 12: Formulaciones pulverizables de metilprednisolona

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 15	AB 16
Metilprednisolona	0,1	0,1
Palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxiglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	5	5
Propilparabén	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	--
Goma xantana	--	0,1
Agua	76,25	76,25

Procedimiento de fabricación:

- 5 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla metilprednisolona con dietilenglicol monoetil éter.
- d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- 10 e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 13: Formulaciones pulverizables de alclometasona

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 17	AB 18
Dipropionato de alclometasona	0,005	0,005
Palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxiglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Dietilenglicol monoetil éter	5	5
Propilparabén	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	--
Goma xantana	--	0,1
Agua	76,3	76,3

Procedimiento de fabricación:

- 20 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 50-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- c) Se mezcla dipropionato de alclometasona con dietilenglicol monoetil éter.
- d) Se mezcla el material de c) con el material de b).
- 25 e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo 14: Formulaciones pulverizables de betametasona

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 19	AB 20
Dipropionato de betametasona	0,05	0,05
Etanol	74,89	7
Miristato de isopropilo	12	10
Transcutol® P	5	12
Aceite mineral	7,06	69,95
Polímero acrílico	1	1

Procedimiento de fabricación:

- 35 a) Se disuelve polímero acrílico en etanol.
- b) Se disuelve dipropionato de betametasona en una mezcla de miristato de isopropilo, aceite mineral y Transcutol P, con agitación.
- c) Se combinan las mezclas de a) y b) con agitación continua para obtener el producto.

Ejemplo comparativo 15: Formulaciones pulverizables de mometasona

Ingrediente	Porcentaje en peso	
	AB 21	AB 22
Furoato de mometasona	0,1	0,1
Palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol	7,5	7,5
Aceite mineral	7,06	7,06
Polioxiglicéridos de oleoílo	2,94	2,94
Transcutol P	5	12
Propilenglicol	7	3
Propilparabén	0,8	0,8
Metilparabén	0,2	0,2
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,1	--
Goma xantana	--	0,1
Agua	69,25	66,25

Procedimiento de fabricación:

- 5 a) Se mezclan palmitoestearato de polietilenglicol y de etilenglicol, polioxiglicéridos de oleoílo y aceite mineral y se calienta hasta aproximadamente 350-70°C.
- b) Se mezclan propilparabén, metilparabén e hidroxitolueno butilado con el líquido de a) con agitación continua a aproximadamente 50-70°C.
- 10 c) Se mezcla furoato de mometasona con Transcutol P.
- d) Se mezcla el material de (c) con el material de b).
- e) Se disuelve hidroxietilcelulosa o goma xantana en agua.
- f) Se añade la fase oleosa de d) lentamente a la fase acuosa de e), o *viceversa*, a aproximadamente 50-70°C con agitación continua.
- 15 g) Se homogeneiza la mezcla de f) y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

Ejemplo 16: Pruebas de toxicidad dérmica

- 20 Se realiza un estudio de toxicidad, que conlleva la administración dérmica una vez al día de pulverizaciones de dipropionato de betametasona al 0,025 y al 0,05% preparadas en el Ejemplo comparativo 3 (Formulaciones C y D) a dosis de 0,5 y 1 mg/kg/día durante 28 días a ratas Sprague-Dawley. Las formulaciones son bien toleradas, ya que no hay irritación dérmica severa o limitante de dosis. Todos los animales sobreviven durante el período que dura el estudio y no aparecen signos clínicos relacionados con las formulaciones de ensayo.
- 25 Los efectos sistémicos consisten en menores aumentos de peso corporal y alteraciones en la hematología, la química clínica y el peso de los órganos a ambas dosis de las dos formulaciones. Muchos de estos cambios son consistentes con la actividad farmacológica del fármaco de ensayo, un corticosteroide sintético. Las disminuciones en los linfocitos y en los pesos del timo y del bazo, en relación a los controles, son consistentes con los efectos inmunosupresores del fármaco. Los aumentos en el colesterol en ambos sexos, y los triglicéridos séricos en las hembras en todos los grupos, parecen estar asociados a la actividad glucocorticoide de este fármaco. Las reducciones en los pesos adrenales son un efecto conocido de los corticosteroides. Los cambios histopatológicos consisten en una celularidad muerta en el timo, el bazo y los ganglios linfáticos mesentéricos y mediastínicos, así como una atrofia cortical en las adrenales, lo cual guarda correlación con los hallazgos macroscópicos de pequeño tamaño. No se observan diferencias notables entre dosis o concentraciones de betametasona. Sin embargo, debido a las diferencias en el peso corporal de los animales tratados en comparación con los controles de aproximadamente un 10% o más, como resultado de menores aumentos en el peso corporal, no se puede establecer un "Nivel de Efectos Adversos No Observados" (NEANO).
- 35

Ejemplo 17: Pruebas de permeación cutánea

- 40 Se realiza un estudio de permeación cutánea usando piel humana, utilizando el procedimiento de ensayo que se describe a continuación. Se estudian muestras de las Formulaciones C, F, G y K (de los Ejemplos comparativos 2 y 3) y de la loción comercial DIPROLENE.
- 45 Se usan celdas de difusión Franz, con un área superficial media de aproximadamente 0,6 cm² y un volumen de aproximadamente 2 ml. Se pone piel humana dermatomizada de tres sujetos entre los compartimentos donador y receptor, de tal forma que, para cada material de ensayo, hay tres celdas para cada donante, para cada uno de los períodos de ensayo de 8 y 24 horas. Se mide la integridad de la piel humana dermatomizada por impedancia eléctrica. Se llenan las cámaras donadoras superior e inferior con una solución de PBS para permitir una conductancia de corriente a través de la piel. Se desechan las muestras de piel que exhiben una impedancia de

<2000 ohmios y se reemplazan. Tras la medición de la impedancia de la piel, se retira la solución de PBS del compartimento receptor y se substituye por 200 µl de Brij® 98v al 2% en PBS. Se cubren entonces tanto el brazo lateral como la cámara donadora con Parafilm™ antes de equilibrar en un baño de agua a 34-37°C (para mantener una temperatura de la superficie de la piel de $32 \pm 10^\circ\text{C}$) durante al menos 30 minutos antes de la dosificación. También se monta una celda de Franz adicional, pero no se la dosifica, y se monitoriza continuamente la temperatura en la superficie de la piel usando una sonda de temperatura para asegurarse de que la temperatura de la superficie de la piel permanece constante a $32 \pm 10^\circ\text{C}$ en todo el experimento. Se dosifican las celdas con los materiales de ensayo. Tras la dosificación, se reemplaza y asegura inmediatamente la cámara donadora superior de la celda de Franz. Se retira entonces el Parafilm™ del brazo lateral y se llena el compartimento receptor con fluido receptor precalentado. Se pone entonces la celda de Franz en un baño de agua precalibrado, que mantiene una temperatura de la superficie de la piel de $32 \pm 10^\circ\text{C}$. Se dejan las celdas sin ocluir durante la duración del experimento. En el tiempo = 0, se retiran 200 µl del fluido receptor con una jeringa antes de la dosificación, y se usa fluido receptor precalentado fresco para reemplazar al fluido receptor retirado en este y en cada punto de tiempo de muestreo posterior. Al final de cada período de ensayo, se emplea diluyente para retirar y cuantificar el dipropionato de betametasona residual de la superficie de la piel y de la cámara donadora individualmente. Se extrae el dipropionato de betametasona del estrato córneo. Se separan la membrana epidérmica y las capas dérmicas viables de la piel y se extrae el dipropionato de betametasona de ambas capas. Se determina el fármaco presente en cada capa usando HPLC.

Se muestran los resultados del estudio de permeación cutánea gráficamente en la Fig. 2, donde las barras "REF" son para la loción DIPROLENE. A las 8 horas, los niveles del fármaco en la dermis son generalmente superiores o iguales para las formulaciones de los ejemplos a los niveles para la loción DIPROLENE. Los niveles subcutáneos y epidérmicos son muy inferiores para las formulaciones de los ejemplos a la loción DIPROLENE. Aunque no pretendemos inclinarnos por ninguna teoría en particular, los mayores niveles de la dermis pueden traducirse en una mayor eficacia, mientras que los niveles menores en la epidermis pueden traducirse en un menor potencial de atrofia cutánea para las formulaciones de los ejemplos que para la loción DIPROLENE. Se tiene la hipótesis de que las formulaciones de los ejemplos permiten al fármaco penetrar en la piel con mayor profundidad, mientras que el fármaco de la loción DIPROLENE penetra principalmente en la epidermis.

A las 24 horas, la caída en los niveles dérmicos es más pronunciada para las formulaciones de los ejemplos, cuando se comparan con la loción DIPROLENE. Velocidades más pronunciadas de caída pueden traducirse en una menor acumulación a lo largo de múltiples aplicaciones. Mayores niveles subcutáneos y epidérmicos para la loción DIPROLENE podrían contribuir a niveles dérmicos mantenidos a las 24 horas.

Las variaciones en los niveles dérmicos pueden ser debidas, en alguna medida, a variables de formulación, tales como diferentes polímeros, concentraciones de fármaco y concentraciones del dietilenglicol monoetil éter ("DEGME"), y estas variables están reunidas en la Tabla 6, donde "HEC" es hidroxietilcelulosa y "GX" es goma xantana.

Tabla 6

Formulación	Betametasona	DEGME	Polímero
C	0,05%	3%	HEC
F	0,025%	3%	HEC
G	0,05%	10%	HEC
K	0,05%	3%	GX
DIPROLENE	0,05%	--	--

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica pulverizable libre de propulsores para administración directa sobre una parte afectada de la piel de un sujeto que lo necesite, consistente en:
 - un esteroide;
 - un agente emulsionante consistente en éster de sorbitán y ácido graso;
 - un polímero;
 - agua;
 - una sustancia inmiscible en agua;
 - alcohol y propilenglicol, cada uno en cantidades no mayores del 10% en peso de la composición total; y
 - al menos un potenciador de la penetración cutánea en cantidades de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 15 por ciento en peso;
- dicha composición es una emulsión de base acuosa.
2. La composición según la reivindicación 1, donde el potenciador de la penetración está en cantidades de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 10 por ciento en peso.
3. La composición según la reivindicación 1, donde el potenciador de la penetración está en cantidades de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 10 por ciento en peso.
4. La composición según la reivindicación 1, donde el esteroide es seleccionado entre el grupo consistente en dipropionato de alclometasona, dipropionato de beclometasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, acetónido de fluocinolona, propionato de halobetasol, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, furoato de mometasona, acetónido de triamcinolona, pivalato de clocortolona, propionato de clobetasol, desoximetasona y propionato de fluticasona.
5. La composición según la reivindicación 1, donde el potenciador de la penetración es seleccionado entre el grupo consistente en un poliol y ésteres, éteres, sulfóxidos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos o cualquier combinación de éstos.
6. La composición según la reivindicación 1, donde el potenciador de la penetración es seleccionado entre el grupo consistente en polietilenglicol, butanodiol, monolaurato de polietilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de decilmetilo, ácido láurico, ácido oleico, ácido valérico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, propionato de metilo, oleato de etilo o cualquier combinación de éstos.
7. La composición según la reivindicación 1, donde la sustancia inmiscible en agua es seleccionada entre el grupo consistente en aceite vegetal, aceite de parafina saturado, aceite mineral, ácido graso, éster graso de un ácido graso natural, triglicérido de origen animal o vegetal, triglicérido de cadena media, mezcla de mono-, di- y/o triglicéridos, cera, aceite vegetal hidrogenado o cualesquiera combinaciones de éstos.
8. La composición según la reivindicación 1, donde el polímero es seleccionado entre el grupo consistente en polietilenglicol, polímero de acrilato, polímero de metacrilato, polivinilpirrolidona, copolímero basado en metacrilato de butilo y metacrilato de metilo, acetato de vinilo, acetato de polivinilo, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, goma xantana, tragacanto, goma de guar, goma de algarroba, acacia, alginato, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o cualquier combinación de éstos.
9. La composición según la reivindicación 1, la cual, tras ser pulverizada, no forma una película oclusiva en un sitio de aplicación a la piel.
10. La composición según la reivindicación 1, donde el esteroide consiste en
 - un compuesto de betametasona, en cantidades equivalentes a de aproximadamente un 0,025 a aproximadamente un 0,1 por ciento en peso de betametasona base.
11. La composición según la reivindicación 10, donde el compuesto de betametasona es benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona o valerato de betametasona.
12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en el tratamiento de uno o más de dermatitis atópica, dermatitis seborreica, eccema, psoriasis en placas, psoriasis eritrodérmica y psoriasis del cuero cabelludo, dermatosis que responden a esteroides, eritema o reacciones de sensibilidad por contacto.

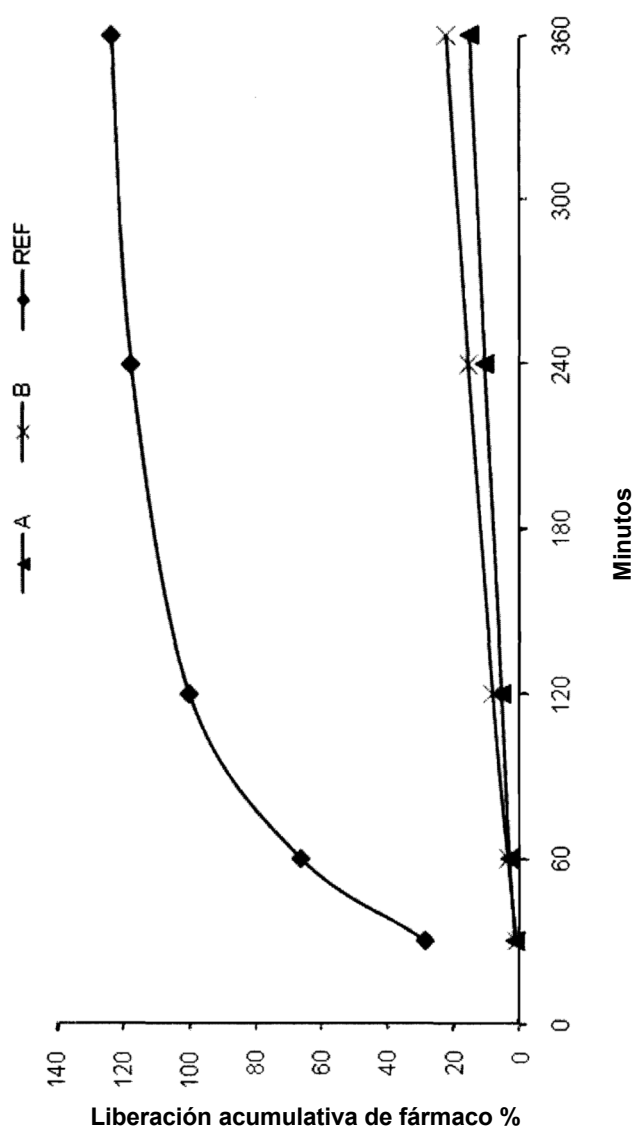


Fig. 1

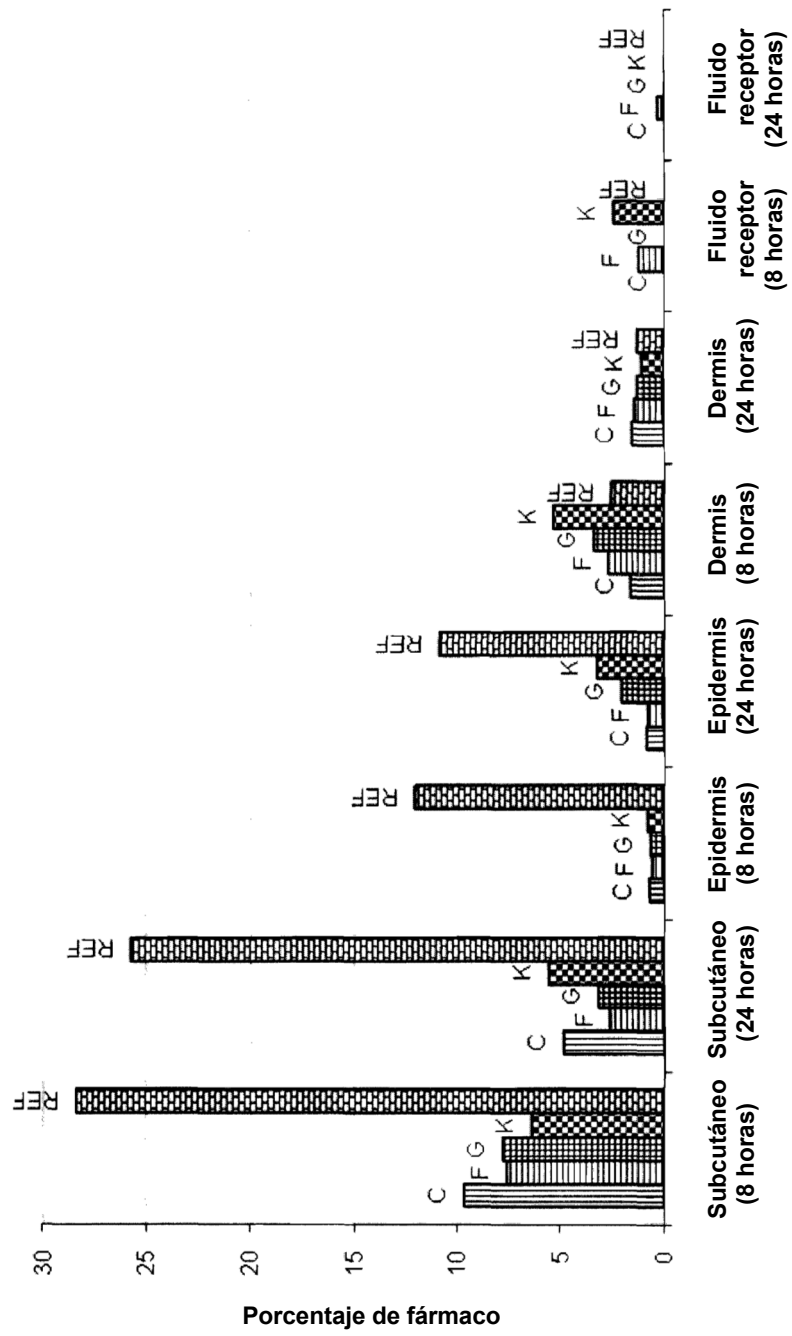
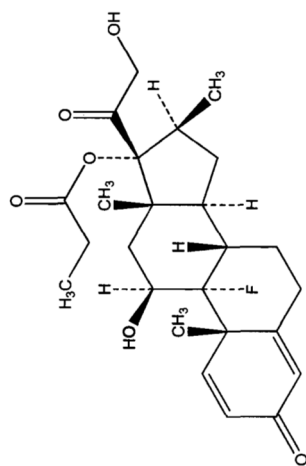
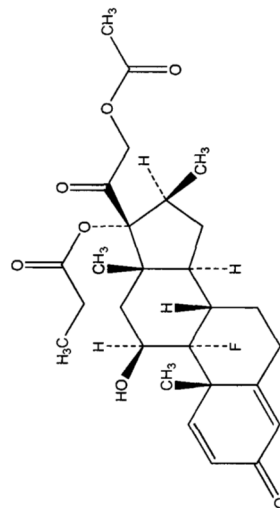


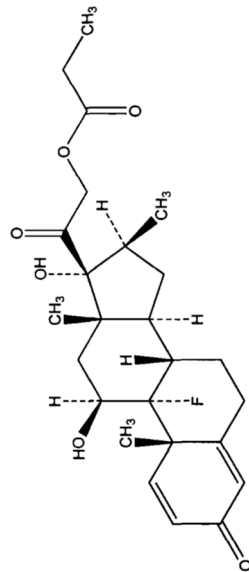
Fig. 2



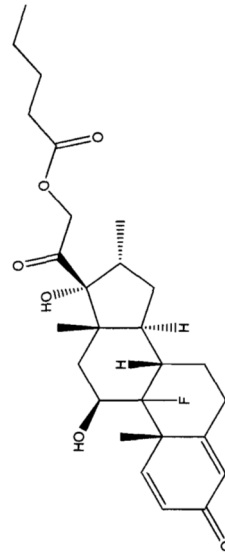
Impureza A (17-propionato de betametasona)



Impureza C (17-propionato, 21-acetato de betametasona)



Impureza B (21-propionato de betametasona)



Impureza D (21-valerato de betametasona)

Fig. 3