

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 505**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2010 PCT/IB2010/002301**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011 WO11033361**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2010 E 10816763 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2478908**

54 Título: **Combinación y composición que contiene un antimicrobiano, un glucocorticoide y un antimicótico**

30 Prioridad:

15.09.2009 MX 2009009884

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

12.06.2019

73 Titular/es:

**LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.
 (100.0%)
 Andrés Bello 45-10, Col. Chapultepec Polanco
 Distrito Federal 11560, MX**

72 Inventor/es:

**GARCÍA SALGADO LÓPEZ, RAÚL y
 BARRANCO HERNÁNDEZ, GUSTAVO**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

Observaciones:

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

ES 2 716 505 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

Combinación y composición que contiene un antimicrobiano, un glucocorticoide y un antimicótico

5 Campo técnico de la invención

La presente invención tiene su aplicación en el campo farmacéutico, especialmente en el de combinaciones y formulaciones farmacéuticas, y más particularmente se refiere a una combinación y composición farmacéutica tópica que comprenden un antimicrobiano, un glucocorticoide, un antimicótico y vehículos o excipientes farmacéuticamente
10 aceptables; la presente invención también se relaciona con el procedimiento de fabricación de tales combinaciones y formulaciones y el uso de dicha composición en el tratamiento de problemas localizados de dermatosis.

Antecedentes de la invención

Uno de los objetivos principales en el desarrollo de combinaciones y formulaciones farmacéuticas para la
15 administración terapéutica de medicamentos es lograr efectos locales efectivos, eficientes y con los menores efectos adversos. En este contexto es que la presente invención pretende proporcionar una solución para atender problemas localizados de dermatosis que cursan con inflamación concomitantemente con infecciones causadas por organismos bacterianos y micóticos.

20 En el estado de la técnica existen algunos documentos de patente relacionados con formulaciones para tratar infecciones micóticas acompañadas de inflamación o infecciones bacterianas acompañadas por inflamación. Sin embargo, como se demostrará, tales documentos no resuelven el problema técnico planteado y resuelto en la presente solicitud.

25 Por ejemplo, la patente mexicana MX177199, presenta una composición farmacéutica antimicótica de aplicación tópica que puede ser una crema, ungüento, loción, solución o aerosol en spray. Dicha composición comprende de 0.001 a 0.33% de dipropionato de betametasona y de 0.01 a 10% en peso de clotrimazol. La composición es particularmente usada cuando el paciente sufre de infección micótica acompañada de inflamación.

30 La formulación divulgada por dicho documento incluye dos principios activos y por lo menos, ocho excipientes tales como: agentes dispersantes, emulsionante y humectantes seleccionados de aceite mineral, petrolato, alcohol cetosteárilico, propilenglicol y polietilenglicol; así como reguladores buffer tal como fosfato de sodio monobásico hidratado y ácido fosfórico, y finalmente un agente conservador como el alcohol bencílico.

35 Este documento no está dirigido a resolver el problema de atender problemas localizados de dermatosis que cursan con inflamación, concomitantemente con infecciones causadas por organismos bacterianos y micóticos, puesto que se enfoca únicamente a infecciones micóticas acompañadas de inflamación. Es decir, dicho documento no describe o sugiere la forma de integrar un antimicrobiano, un glucocorticoide y un antimicótico en una combinación o formulación para el tratamiento de problemas localizados de dermatosis consiguiéndose un mayor espectro
40 terapéutico sin que se incrementen las posibilidades de efectos secundarios. Además, la inclusión de una pluralidad de 8 o más excipientes, como en el caso de la patente MX177199 involucra tiempos de procedimiento y costos de operación elevados y uso de una cantidad excesiva de materiales. Esto último queda de manifiesto con el hecho de que, como se podrá corroborar más adelante, la presente invención utiliza sólo cinco excipientes, lo que representa un ahorro de casi el 50% de materiales, lo que a su vez implica disminuir tiempos de procedimiento y costos de
45 operación.

Los corticosteroides en general, son clasificados de baja, mediana y alta potencia según su actividad terapéutica. Así, la sal de valerato de betametasona es de mediana actividad y la sal de propionato es considerada de elevada actividad, por lo tanto, al combinar propionato de betametasona con clotrimazol se incrementan las probabilidades
50 de sufrir reacciones adversas tales como erupción acneiforme, dermatitis alérgica, sequedad, prurito, púrpura, entre otras reacciones. Para la presente invención representa una ventaja el utilizar un corticosteroide combinado con clotrimazol y ácido fusídico, con esto, la formulación y combinación presentadas, incrementan su espectro terapéutico sin aumentar la posibilidad de efectos adversos.

55 El documento de patente MX262379, se refiere a una composición farmacéutica sólida a temperatura ambiente que comprende una unidad de dosis con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico. Dicha composición farmacéutica sólida presenta un punto de ablandamiento entre 30 y 35°C al entrar en contacto continuo con el área de la piel del paciente. Como agente terapéutico, la composición puede incluir más de un principio activo, dentro de los cuales puede considerarse, ácido fusídico o betametasona o clotrimazol. Es importante aclarar que
60 este documento no presenta una sola formulación que incluya a los tres principios activos al mismo tiempo. La inclusión de ácido fusídico, betametasona y clotrimazol no se puede dar por simple adición al mezclar los componentes de la formulación o combinación, como se demostrará en la presente invención. Adicionalmente, la patente MX262379 se refiere a "una unidad de dosis" y específicamente a comprimidos que es la esencia de la

invención que ahí se reivindica. Como se verá más adelante, la combinación y composición que se reivindican en la presente solicitud están dirigida entre otras a la aplicación tópica cuyas ventajas relacionadas con el procedimiento de formulación, amplitud de espectro terapéutico y uso de relativamente pocos excipientes les confieren novedad y actividad inventiva.

5

Comercialmente existen formulaciones que comprenden combinaciones de uno o de dos de los principios activos que la crema de la presente invención comprende. Tal es el caso de la combinación de ácido fusídico con betametasona o la combinación de clotrimazol con betametasona, así como también existen composiciones de dos de ellos en combinación con un tercero, como la composición de ácido fusídico, betametasona y gentamicina o

10

betametasona, clotrimazol y gentamicina.

A diferencia de estas composiciones, la presente invención selecciona tres principios activos de amplio rango en el tratamiento de infecciones micóticas, inflamación y/o infecciones microbianas, esta combinación o composición no incrementa los efectos adversos de los principios activos como puede ser el empleo de gentamicina, un agente antimicrobiano de amplio espectro y que por consecuencia contraindicado en pacientes inmucomprometidos o

15

susceptibles de infecciones micóticas severas, ya que su uso aumenta el riesgo de crecimiento de microorganismos no susceptibles a la gentamicina incluyendo hongos.

Todo lo anterior pone de manifiesto que existe la necesidad de desarrollar una combinación y formulación tópicas para atender problemas como dermatosis que cursan con inflamación, concomitantemente con infecciones causadas por organismos bacterianos y micóticos que sea fisicoquímicamente, de amplio espectro y utilice una cantidad de excipientes reducida para ahorrar materiales. La presente invención se enfoca precisamente en resolver tales deficiencias del arte previo mediante la combinación y la composición farmacéutica tópicas que se describen a continuación.

20

Resumen de la invención

En forma general, se describe una combinación que comprenden un antimicrobiano, un glucocorticoide, un antimicótico y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

30

Se describe asimismo una combinación y composición farmacéuticas tópicas que comprende un antimicrobiano, un glucocorticoide, un antimicótico y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables; también se describe un método para producir tales combinaciones y formulaciones y el uso de dicha composición en el tratamiento de problemas localizados de dermatosis.

35

La presente formulación demostró de manera sorprendente que la combinación o formulación para administración local tópica asociando un agente antimicrobiano, un glucocorticoide y un antimicótico resulta efectivo terapéuticamente en el tratamiento de problemas locales de inflamación, alergia, infecciones bacterianas y micóticas, con una posible disminución de efectos adversos.

40

Las aplicaciones tópicas son bien toleradas por su comodidad de administración y facilidad de transporte. Por tales motivos, la presente composición se puede presentar en forma de crema, gel, ungüento, pasta u otra forma farmacéutica de administración tópica, de las cuales, es preferida la crema.

45

En la presente invención, el agente antimicrobiano preferido, se selecciona de ácido fusídico en una cantidad preferida de 5 mg a 80 mg por cada 1000 mg de combinación o composición.

El glucocorticoide se puede seleccionar de una betametasona, preferentemente valerato de betametasona, propionato de betametasona y mezclas de los mismos, en una cantidad de 0.1 mg a 20 mg por cada 1000 mg de combinación o composición.

50

El antimicótico se selecciona de un compuesto del grupo de los azoles, tal como clotrimazol, imidazol, ketoconazol, miconazol o tionazol u otro de características semejantes, y mezclas de los mismos. Este ingrediente activo puede ser incluido en una cantidad de 2.5 a 50 mg por cada 1000 mg de combinación o composición.

55

Los excipientes para realizar la presente invención se seleccionan de un agente dispersante del tipo de propilenglicol, polietilenglicol o derivados de glicoles, parafina líquida, polímeros de ácido vinílico (Carbopol 980 o Carbopol 940), entre otros; agente humectante: glicerol, sorbitol, polietilenglicol, entre otros; agente emulsionante: aceite de ricino, Cremophor RH40, Novemer, polímero del acrilóildimetil taurato Optasense RMA 50, lecitina de soja, polisorbatos, entre otros; regulador o modulador tampón: excipientes orgánicos como ácido láctico, trietanolamina u

60

otros; y/o un vehículo como agua purificada.

Un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica estable para aplicación tópica que es una crema, útil para el tratamiento de problemas localizados de dermatosis que cursan con inflamación concomitante con

infecciones causadas por organismos bacterianos y micóticos, caracterizada porque comprende por cada 100 mg de composición: de 0.5 a 8.0 mg de ácido fusídico, de 0.01 a 2.0 mg de sal de betametasona, de 0.25 a 5.0 mg de clotrimazol; de 5.0 a 6.5 mg de un primer agente dispersante seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, polietilenglicol, derivados de glicoles, parafina líquida, Carbopol 980 y Carbopol 940; de 0.3 a 0.5 mg de un segundo agente dispersante seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, polietilenglicol, derivados de glicoles, parafina líquida, Carbopol 980 y Carbopol 940; de 3.2 a 4.5 mg de un agente emulsionante; de 2.5 a 3.5 mg de un agente humectante; y de 74.0 a 84.0 de agua.

Dentro de la gama de los excipientes mencionados se probaron varios excipientes con funciones equivalentes a las requeridas y/o mezclas de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención provee a su vez un procedimiento para preparar una composición tópica para el tratamiento de problemas localizados de dermatosis que comprende los pasos de:

1. En un recipiente, agregar agua y ajustar el pH de naturaleza principalmente ácida entre 4.0 y 5.0 y dispersar en esta solución un agente dispersante (Mezcla A).
2. En otro recipiente colocar agente dispersante, agente humectante y añadir el agente emulsionante.
3. Una vez homogénea la mezcla de estos componentes, dispersar en la misma cada uno de los activos en el siguiente: agente antimicrobiano, agente antimicótico y por último el glucocorticoide (Mezcla B).
4. Después de homogenizar la Mezcla B, añadir en ella la Mezcla A, con agitación vigorosa.
5. Agitar hasta tener una mezcla homogénea.

Los rangos y cantidades de los activos y excipientes utilizados para la formulación, y por lo tanto para el procedimiento para obtenerla, se especifican más adelante en la descripción detallada de la invención.

Descripción detallada de la invención

Una combinación o formulación tópica ácido fusídico, betametasona y clotrimazol permite atender los problemas de dermatosis e inflamación; estas condiciones se pueden complicar con infecciones causada por microorganismos bacterianos y/o micóticos. Los problemas dérmicos por los que se puede cursar, entre otros, son: psoriasis, dermatitis de contacto, eccema, neurodermatitis, intertrigo, dermatitis anogenital, prurito senil u otra originada por bacterias, levaduras u hongos.

La absorción de los medicamentos a través de la piel está regulada por las características de la piel y la liposolubilidad de los fármacos. La presente invención es para aplicación directa sobre la piel buscando una acción rápida y localizada sobre la inflamación e infección que se presenta. El pH cutáneo varía entre 4.2 y 5.9 en la superficie, según las zonas corporales, siendo 5.5 el término medio. La presente invención presenta un pH ácido entre 4 y 7, y es bien tolerada por la piel sana y lesionada.

El ácido fusídico es una sustancia producto de la fermentación de *Fusidium coccineum*. Presenta un intervalo de pH entre 4.7 y 4.9, es muy sensible a los cambios de temperatura, se debe almacenar entre 2 y 8°C, tiene un punto de fusión entre 192° y 193°C. Es soluble en alcohol, acetona, cloroformo, piridina, dioxano, prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en éter, hexano. Es utilizado en formulaciones tópicas para tratar infecciones tópicas locales.

Al administrarlo en combinación con otro principio activo suele presentar problemas de estabilidad, principalmente si los demás componentes no son resistentes a los cambios de pH. En pruebas de laboratorio se ha demostrado que su estabilidad disminuye significativamente en presencia de sustancias ácidas, esto hace que la formulación de una composición farmacéutica donde coexista ácido fusídico y otros principios activos sin afectar la estabilidad de cada uno de ellos sea complicada.

La betametasona es un glucocorticoide, prácticamente insoluble en agua, la sal de valerato de betametasona tiene un punto de fusión entre 183 y 184°C, para su almacenamiento se debe proteger de la luz y conservar entre 2 y 30°C. La acción de valerato de betametasona se produce en el interior de la célula, donde se une a receptores específicos, migrando posteriormente hacia el núcleo y en el ADN origina una respuesta antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. Al ser un esteroide produce vasoconstricción, lo que prolonga la permanencia del agente antimicótico en el sitio de aplicación.

El clotrimazol es una base débil, derivado de imidazol, prácticamente insoluble en agua, punto de fusión de 147° a 149°, se hidroliza rápidamente en solución ácida a temperatura alta, se debe almacenar protegido de la luz. Tiene un LD50 en ratones y ratas de 923 y 708 mg/Kg, respectivamente, en aplicación oral. En aplicaciones tópicas se puede absorber desde 3 a 10% de la dosis.

La composición farmacéutica estable de la invención es una crema, una formulación bien tolerada y fácilmente lavable, su acción tópica localizada en el área de aplicación, reduce aún más la posibilidad de efectos adversos originados por la administración de fármacos de aplicación sistémica.

- 5 No es fácil obtener una formulación que incluya los tres principios ácido fusídico, betametasona y clotrimazol, ya que no se puede obtener por una simple mezcla de los mismos. Se debe resolver el problema técnico que implica una formulación con principios activos de características fisicoquímicas diferentes y que provocan la inestabilidad de la formulación. De este problema técnico se concluye que el orden de adición de los principios activos y los excipientes seleccionados son fundamentales para lograr la estabilidad de la formulación que en esta invención forman un sistema multicompartimento que permite la coexistencia de los principios activos.

10 La formulación y administración de combinaciones farmacéuticas no es fácil, ya que al administrar dos o más principios en una sola forma farmacéutica pueden presentarse interacciones de degradación o interacción entre los principios activos, reacciones adversas, efectos secundarios, así como los problemas tecnológicos que resulten de la interacción fisicoquímica de los principios activos y los excipientes.

15 La composición farmacéutica de ácido fusídico, valerato de betametasona y clotrimazol, es estable a un pH ácido entre 4 y 7, un pH que es bien tolerado por la piel que tiene un pH promedio de 5.5.

- 20 La presente formulación demostró de manera sorprendente que la composición de administración local tópica con la asociación de ácido fusídico, valerato de betametasona y clotrimazol resulta efectiva terapéuticamente en el tratamiento de problemas locales de inflamación, alergia, infecciones bacterianas y micóticas, con una posible disminución de efectos adversos en comparación con formulaciones de aplicación sistémica o que presentan un antibacteriano de amplio espectro.

25 El empleo de valerato de betametasona al ser un esteroide produce vasoconstricción, lo que prolonga la permanencia del agente antimicótico en el sitio de aplicación, necesario por el ciclo de esporas micelios de las infecciones micóticas, con esta formulación se aprovecha el efecto sinérgico del glucocorticoide y el antimicótico.

30 La presentación tópica de la presente invención tiene buena tolerancia, no irrita la piel, es estable ante factores ambientales, con una consistencia adecuada para su extensión sobre la piel, con características organolépticas aceptables, no deshidrata, ni permite la pérdida de la grasa natural y necesaria de la piel.

35 Estas formulaciones hacen más fácil su administración para personas que no desean o no pueden recibir tratamiento de administración parenteral u oral y que padecen de lesiones localizadas y cursan con inflamación y/o infecciones bacterianas y/o micóticas. De conformidad con lo anterior, se puede observar que tanto el espectro de utilidad como antibacteriano, antimicótico, antiinflamatorio y antialérgico, puede permitir acortar un tratamiento dependiendo de la extensión, localización y de la respuesta clínica del enfermo.

40 La efectividad de la combinación de los principios activos, así como la seguridad de tener una forma farmacéutica con todos los criterios de calidad, son factores de gran importancia para que los pacientes se vean beneficiados con un tratamiento adecuado para estos problemas.

45 El reto al que se enfrentó el desarrollo de la presente invención fue la obtención de una composición farmacéutica tópica estable, segura y con eficacia terapéutica que incluye fármacos que son fisicoquímicamente diferentes entre sí como son ácido fusídico, valerato de betametasona y clotrimazol.

50 El ácido fusídico por sus características fisicoquímicas es muy sensible a los cambios de pH, el clotrimazol es más estable a un pH ligeramente básico entre 7 y 8, el valerato de betametasona es más estable a un pH ligeramente ácido entre 5 y 7 y es el más sensible al medio ambiente, es decir aun cuando los tres se deben proteger de la luz y de la temperatura, la betametasona se puede degradar con mayor facilidad en el almacenamiento e inclusive en el procedimiento de fabricación de la formulación.

55 Se realizaron pruebas de laboratorio donde se verificaron la sensibilidad, solubilidad y estabilidad de los principios activos en condiciones de pH diferentes, de esta manera se comprobó su estabilidad en diferentes condiciones de pH. Es por esta sensibilidad de los principios activos que el orden de adición de los mismos y la selección de excipientes y vehículos son de vital importancia para evitar la degradación o incompatibilidad de dichos activos. A continuación se presentan ejemplos de formulaciones tópicas representativas de la presente invención

60 **EJEMPLO 1. FORMULACIÓN TÓPICA EN CREMA.**

En la Tabla 1, se presenta la formulación general tópica en crema de la combinación de ácido fusídico, valerato de betametasona y clotrimazol. En la tabla 2 se ilustran ejemplos de formulaciones que comprenden ácido fusídico,

ES 2 716 505 T3

valerato de betametasona y clotrimazol donde las cantidades en peso de los principios activos, vehículos y/o excipientes pueden ser utilizadas dentro de los rangos de uso mencionados sin limitar su empleo.

Tabla 1. FORMULACIÓN GENERAL TÓPICA EN CREMA.

Ingrediente	Rangos de uso en porcentaje / por cada 100.0mg de composición	Rangos de uso en mg / por 1g de composición
Ácido Fusídico	0.5 – 8.0	5 - 80
Clotrimazol	0.25 – 5.0	2.5 - 50
Valerato de Betametasona	0.01 – 2.0	0.1 – 20
Agente dispersante 1	5.0 – 6.5	50 – 65
Agente emulsionante	3.2 – 4.5	32 – 45
Agente dispersante 2	0.3 – 0.5	3 – 5
Agente humectante	2.5 – 3.5	25 - 35
Regulador tampón	---	---
Agua purificada cbp	74.0 – 84.0	740 – 840
Total	100.0	1000

5

Tabla 2. FORMULACIÓN GENERAL TÓPICA EN CREMA.

Ingredientes	Rangos de uso en porcentaje / por 1g de composición		
	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Ácido Fusídico	5	20	80
Clotrimazol	2.5	10	50
Valerato de Betametasona	0.1	0.61	20
Parafina Líquida	65	60	50
Optasense RMA 50	45	40	32
Carbopol 940	5	4	3
Glicerol	35	32	25
Ácido Láctico	----	---	---
Agua purificada cbp	840	833	740
Total	1000	1000	1000

A continuación se describe la forma de preparar la composición. El siguiente ejemplo, ilustra el objeto de la invención mediante la formulación tópica sin que no obstante se limite por ello.

- 10
1. Pesar los componentes de la fórmula.
 2. En un recipiente de capacidad adecuada, agregar 300 g de agua, ajustar el pH a 4.0 y 5.0 con solución al 0.01% de ácido láctico, y dispersar en esta solución el Carbopol 980 (Mezcla A).
 3. En otro recipiente colocar la cantidad pesada del agente dispersante 1 como puede ser parafina líquida, agente humectante que puede ser glicerol y añadir el agente emulsionante como puede ser el polímero Otasese RMA
- 15
- 50.
 4. Una vez homogénea la mezcla de estos componentes, dispersar en la misma la cantidad pesada de cada uno de los activos en el siguiente orden: ácido fusídico, clotrimazol y por último el corticoide. (Mezcla B).
 5. Después de homogenizar la Mezcla B, añadir en ella la Mezcla A, con agitación vigorosa entre 5000 y 7000 r.p.m.

ES 2 716 505 T3

6. Agitar hasta tener una mezcla homogénea.
7. Determinar el pH de la crema a una muestra al 10.0%.

La presente formulación tópica fue sometida a un estudio de estabilidad en el cual se expuso la formulación a 5 diversas condiciones de temperatura y humedad con el fin de comprobar la estabilidad de la composición farmacéutica.

Durante el estudio y al final del mismo se realizaron evaluaciones periódicas de aspecto, concentración y pH. A continuación se presenta el resultado de un estudio de estabilidad realizado a una composición tópica.

10

Se fabricaron tres lotes diferentes tomando como referencia la formulación 2, presentada en la tabla 2.

Se denominaron formulaciones A, B y C respectivamente.

15 Tabla 3. PRUEBAS REALIZADAS A LAS FORMULACIONES.

Determinación	Especificación
Apariencia	Crema color blanco, aspecto homogéneo, libre de partículas extrañas, con poca viscosidad
Valoración	90% y 110%
pH	Entre 4.0 y 7.0 (determinado a una muestra al 10.0% en agua)

Tabla 4. RESULTADO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD PARA LAS FORMULACIONES A, B y C.

Formulación A

Condición de estabilidad		Apariencia	Valoración			pH
			AF	C	BV	
Inicial	Temp. Ambiente	Cumple especificaciones	104.0	106.6	104.7	6.2
20 días	Temp. 30°C	Cumple especificaciones	98.0	103.1	101.6	6.8
	Temp. 40 o 50°C	Cumple especificaciones	99.5	105.8	94.7	6.6
60 días	Temp. 30°C	Cumple especificaciones	94.1	98.7	99.2	6.9
	Temp. 40 o 50°C	Cumple especificaciones	91.2	94.3	90.7	6.7

AF= Acido fusídico, C= Clotrimazol y BV Betametasona valerato.

Formulación B

Condición de estabilidad		Apariencia	Valoración			pH
			AF	C	BV	
Inicial	Temp. Ambiente	Cumple especificaciones	93.8	98.9	99.3	4.9
20 días	Temp. 30°C	Cumple especificaciones	97.8	101.4	101.6	5.2
	Temp. 40 o 50°C	Cumple especificaciones	97.2	94.5	94.9	5.4
60 días	Temp. 30°C	Cumple especificaciones	92.9	97.5	99.0	5.2
	Temp. 40 o 50°C	Cumple especificaciones	90.2	91.9	90.0	5.5

Formulación C						
Condición de estabilidad		Apariencia	Valoración			pH
			AF	C	BV	
Inicial	Temp. Ambiente	Cumple especificaciones	94.6	94.9	95.0	5.2
20 días	Temp. 30°C	Cumple especificaciones	94.0	93.3	92.1	5.2
	Temp. 40 o 50°C	Cumple especificaciones	96.8	90.9	75.3	5.3
60 días	Temp. 30°C	Cumple especificaciones	91.6	91.3	92.3	5.3
	Temp. 40 o 50°C	Cumple especificaciones	90.2	90.5	90.1	5.4

Con los resultados del estudio de estabilidad se puede observar que la formulación en crema es muy susceptible a las variaciones de temperatura y de pH, tanto en su preparación como en su almacenamiento, estas variaciones pueden provocar que se degraden los activos o que se presenten problemas en la fabricación de la crema.

5

El valerato de betametasona es el principio activo más susceptible a los cambios de las condiciones de fabricación y almacenamiento ya que durante su almacenamiento la sal betametasona valerato 17, presentó impureza de 21 betametasona valerato. Es por eso que la formulación se realiza en frío y con estabilizadores de pH, adicionalmente betametasona es el último principio activo que se integra a la formulación para no exponerlo al esfuerzo producido durante la fabricación.

10

Al controlarse los parámetros de operación mencionados, se pueden presentar problemas tales como degradación de los activos, principalmente de betametasona o que la crema pierda su integridad y se separen en fases.

15

Con los resultados del estudio se demostró la obtención de una composición de una estabilidad inusualmente alta ya que los análisis de pruebas fisicoquímicas fueron satisfactorios.

Los análisis de las pruebas realizadas, tales como aspecto de la formulación, muestran durante y al término del estudio una crema íntegra, sin presencia de residuos, separación de fases o migración de color; con respecto al contenido de activos, éstos se mantuvieron dentro de las especificaciones permitidas para cumplir con la actividad terapéutica.

20

El procedimiento de fabricación en frío de la presente invención garantiza la uniformidad de contenido de la composición, la liberación adecuada de los principios activos la estabilidad de la formulación y la aceptabilidad de la combinación.

25

Por lo descrito previamente, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende tres principios activos de actividad terapéutica diferente y complementaria que no compiten en el organismo por los sitios de acción.

30

En virtud de lo anterior, la presente invención pone a disposición una composición farmacéutica fisicoquímicamente estable, segura y eficaz que logra un equilibrio multicompartmental ácido-base y que no interfiere con la liberación inmediata de los principios activos obteniéndose el efecto terapéutico.

35

El uso de los principios activos no es limitativo de los indicados ya que la formulación se puede presentar con las sales farmacéuticamente efectivas de los principios activos de la formulación u otros fármacos antimicrobianos, antiinflamatorio, esteroide o antimicóticos.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica estable para aplicación tópica que es una crema, útil para el tratamiento de problemas localizados de dermatosis que cursan con inflamación, concomitante con infecciones causadas por organismos bacterianos y micóticos, caracterizada porque comprende por cada 100 mg de composición: de 0.5 a 8.0 mg de ácido fusídico, de 0.01 a 2.0 mg de sal de betametasona, de 0.25 a 5.0 mg de clotrimazol; de 5.0 a 6.5 mg de un primer agente dispersante seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, polietilenglicol, derivados de glicoles, parafina líquida, Carbopol 980 y Carbopol 940; de 0.3 a 0.5 mg de un segundo agente dispersante seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, polietilenglicol, derivados de glicoles, parafina líquida, Carbopol 980 y Carbopol 940; de 3.2 a 4.5 mg de un agente emulsionante; de 2.5 a 3.5 mg de un agente humectante; y de 74.0 a 84.0 de agua.
- 2.- La composición farmacéutica estable según la reivindicación 1, donde la sal de betametasona se selecciona de valerato de betametasona, propionato de betametasona y mezclas de los mismos.
- 3.- La composición farmacéutica estable según las reivindicaciones 1 ó 2 obtenible mediante un procedimiento que comprende los siguientes pasos: (i) preparar una Mezcla A en un recipiente agregando agua y ajustando el pH entre 4.0 y 5.0 y dispersando en esta solución un agente dispersante; (ii) en otro recipiente colocar otro agente dispersante, el agente humectante y añadir un agente emulsionante; (iii) una vez que la mezcla de estos componentes sea homogénea, dispersar en la misma cada uno de los siguientes agentes activos en el siguiente orden: ácido fusídico, clotrimazole y por último la sal de betametasona, para obtener una mezcla B; (iv) homogenizar la Mezcla B; (v) añadir la Mezcla A a la Mezcla B con agitación enérgica; y (vi) agitar hasta obtener una mezcla homogénea.
- 4.- Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica para aplicación tópica útil para el tratamiento de problemas localizados de dermatosis que cursan con inflamación, concomitante con infecciones causadas por organismos bacterianos y micóticos, caracterizado porque comprende los siguientes pasos: (i) preparar una Mezcla A en un recipiente añadiendo agua y ajustando el pH entre 4.0 y 5.0 y dispersando en esta solución un agente dispersante; (ii) en otro recipiente colocar otro agente dispersante, un agente humectante y añadir un agente emulsionante; (iii) una vez que la mezcla de estos componentes sea homogénea, dispersar en la misma cada uno de los siguientes agentes activos en el siguiente orden: un agente antimicrobiano, un agente antimicótico y por último un glucocorticoide para obtener una mezcla B; (iv) homogenizar la Mezcla B; (v) añadir la Mezcla A a la Mezcla B con agitación enérgica; y (vi) agitar hasta obtener una mezcla homogénea.
- 5.- El procedimiento según la reivindicación 4, donde el agente antimicrobiano es ácido fusídico; el glucocorticoide se selecciona entre valerato de de betametasona, propionato de betametasona y mezclas de los mismos, y el agente antimicótico se selecciona del grupo de los azoles.
- 6.- El procedimiento según la reivindicación 5, donde el agente antimicótico se selecciona entre clotrimazol, imidazol, ketoconazol, miconazol o tionazol, y mezclas de los mismos.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, donde el agente antimicótico es clotrimazol.