

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 325**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2016 PCT/IB2016/057227**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17103719**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2016 E 16810067 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 3389631**

54 Título: **Composición de espuma de halobetasol y método de uso de la misma**

30 Prioridad:

15.12.2015 US 201562267749 P

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

01.07.2020

73 Titular/es:

**THERAPEUTICS INC. (100.0%)
9025 Balboa Avenue Suite 100
San Diego, CA 92123, US**

72 Inventor/es:

**GAUTHIER, ROBERT T. y
HAMMER, JAMES D.**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 770 325 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

Composición de espuma de halobetasol y método de uso de la misma

5 ANTECEDENTES**CAMPO DE INVENCION**

10 [0001] La presente invención se refiere a preparaciones tópicas para el tratamiento de dolencias cutáneas y, más particularmente, a una composición espumable que incluye un corticoesteroide, es decir propionato de halobetasol y especies relacionadas, y a métodos para usar la composición en el tratamiento de las dermatosis.

INFORMACIÓN DE REFERENCIA

15 [0002] Los corticoesteroides son compuestos antiinflamatorios conocidos, cuyo uso está reconocido en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la dermatitis alérgica de contacto, el eccema, el eccema asteatótico, el eccema discoide, el eccema infantil y la dermatitis del área del pañal, la psoriasis; que incluye la psoriasis en placa, la psoriasis palmoplantar, etc., la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica, la dermatitis herpetiforme, la neurodermatitis, el liquen simple crónico, el liquen plano, el lupus eritematoso cutáneo subagudo, la urticaria, el lupus eritematoso discoide, el liquen plano hipertrófico eritematoso crónico, el granuloma anular, las cicatrices queloides, las reacciones a las picaduras de insectos y arañas, la pitiriasis rosada, el eritema y el prurito. Tradicionalmente, se han aplicado formulaciones que contienen tales sustancias activas al área de la piel en forma de pomadas, geles, cremas, pulverizadores y lociones.

25 [0003] Existe una necesidad en el tratamiento de los trastornos de la piel que requiere un tratamiento con corticoesteroides de formulaciones mejoradas que dirijan el corticoesteroide altamente eficaz al área de la piel con una administración mejorada de la sustancia activa, una estabilidad de formulación mejorada, una conveniencia para el paciente aumentada y una distribución mejorada del producto sobre el área de la piel que se va a tratar. La presente invención proporciona una composición espumable mejorada que aborda estas necesidades y que es altamente eficaz en la administración específica del halobetasol, es decir, propionato de halobetasol.

RESUMEN

35 [0004] La composición espumable presentada aquí no se sirve de un sistema de tampón tradicional que añade complejidad de fabricación. Sin embargo, muestra un pH estable, una estabilidad de halobetasol y una eficacia mejoradas en el tratamiento en comparación con otras opciones de tratamiento.

40 [0005] La composición de la presente invención demuestra una eficacia clínica superior a la de las composiciones espumables comparables que incluyen otros corticoesteroides adecuados que se consideran generalmente más potentes, tales como el propionato de clobetasol (Olux® Foam). Además, se ha descubierto que las composiciones de la presente invención son estables y muestran una estabilidad de almacenamiento a largo plazo óptima.

45 [0006] Como se explicará adicionalmente más adelante, la composición de la presente invención consigue un alto nivel de eficacia clínica sin reducir considerablemente la pérdida de agua transepidérmica (TEWL). Estudios sobre la conductancia cutánea han demostrado también que la composición de la presente invención no aumenta considerablemente la hidratación de la piel. Las composiciones de la presente invención comprenden combinaciones de ingredientes particulares que interactúan sinérgicamente para producir los resultados mejorados descritos aquí sin aumentar la hidratación de la piel o reducir la pérdida de agua transepidérmica.

50 [0007] De este modo, la presente invención proporciona una composición espumable con una estabilidad de más de 36 meses de almacenamiento para tratar enfermedades y trastornos cutáneos, tales como las dermatosis sensibles a los corticoesteroides. La composición incluye: a) halobetasol o sus sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables; b) un alcohol alifático; c) al menos un agente de estructuración de espuma (que incluye uno o más alcoholes grasos, uno o más tensioactivos no iónicos o combinaciones de los mismos); d) un poliol; y f) agua, donde la composición está desprovista de un tampón. En formas de realización, la composición puede incluir además ácido benzoico como un inhibidor de la corrosión del bote.

60 [0008] En una forma de realización, la presente invención es una composición estable y terapéuticamente eficaz que se constituye esencialmente por: a) halobetasol o sus sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables; b) un alcohol alifático; c) al menos un agente de estructuración de espuma seleccionado entre uno o más alcoholes grasos, uno o más tensioactivos no iónicos o combinaciones de los mismos; d) un poliol; f) agua; y g) opcionalmente, si la composición se almacena en un contenedor o bote de metal, ácido benzoico como un inhibidor de la corrosión del bote. La composición está desprovista de un tampón. La composición puede estar desprovista de un segundo agente terapéutico además del halobetasol.

65

[0009] En otra forma de realización, la presente invención es una composición estable constituida por: a) halobetasol o sus sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables; b) un alcohol alifático; c) al menos un agente de estructuración de espuma seleccionado entre uno o más alcoholes grasos, uno o más tensioactivos no iónicos o combinaciones de los mismos; d) un poliol; f) agua; y g) opcionalmente, si la composición se almacena en un contenedor o bote de metal, ácido benzoico como un inhibidor de la corrosión del bote. La composición está desprovista de un tampón. La composición puede estar desprovista de un segundo agente terapéutico además del halobetasol.

[0010] En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad o trastorno cutáneo. El método incluye la administración tópica al sujeto en necesidad de la misma de una composición espumable de la presente invención, tratando así el trastorno o enfermedad cutáneo. En formas de realización, el trastorno o enfermedad cutáneo es una dermatosis sensible a los corticoesteroides, tal como dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, psoriasis, eccema atópico, eccema infantil, eccema discoide, liquen simple, liquen plano, inflamación cutánea, miliaria, pitiriasis rosada, eritema y prurito.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0011]

La figura 1 es una representación gráfica que presenta datos clínicos acerca de la administración de composiciones de la presente invención en una forma de realización de la invención.

La figura 2 es una representación gráfica que presenta datos clínicos acerca de la administración de composiciones de la presente invención en una forma de realización de la invención.

La figura 3 es una representación gráfica que presenta datos de estabilidad sobre el periodo de validez previsto de las composiciones de la presente invención en una forma de realización de la invención, basados en el análisis de la sustancia activa.

La figura 4 es una representación gráfica que presenta datos de estabilidad sobre el periodo de validez previsto de las composiciones de la presente invención en una forma de realización de la invención, basados en el análisis de un producto de degradación de la sustancia activa.

La figura 5 es una representación gráfica que presenta datos de estabilidad sobre el pH de las composiciones de la presente invención en una forma de realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0012] Antes de que se describan adicionalmente las presentes composiciones y métodos, debe entenderse que esta invención no se limita a las composiciones, métodos y condiciones particulares experimentales descritos, ya que tales composiciones, métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología que se usa aquí es para el objetivo de describir las formas de realización particulares únicamente, y no se destina a ser limitativo, ya que el alcance de la presente invención se limitará únicamente en las reivindicaciones anexas.

[0013] Tal y como se usa en esta especificación y las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, las referencias a "el método" incluyen uno o más métodos, y/o etapas del tipo descrito aquí que resultarán evidentes para las personas expertas en la técnica tras la lectura de esta divulgación y en adelante.

[0014] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el significado tal y como lo entiende comúnmente un técnico en la materia a la que esta invención pertenece. Aunque se puede usar en la práctica o el análisis de la invención cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente, los métodos y materiales preferidos se describirán a continuación.

Composiciones

[0015] La presente invención proporciona una composición estable en almacenamiento y espumable para tratar enfermedades y trastornos cutáneos, tal como dermatosis sensibles a los corticoesteroides. La composición incluye: a) halobetasol o sus sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables; b) un alcohol alifático; c) uno o más agentes de estructuración de espuma (que incluyen uno o más alcoholes grasos, uno o más tensioactivos no iónicos o combinaciones de los mismos); d) un poliol; y e) agua, donde la composición está desprovista de un tampón.

[0016] La composición de la presente invención se aplica al área de tratamiento (después de la formación de espuma) o un área secundaria, como una mano (después de la formación de espuma), para la aplicación en el

5 área de tratamiento como una espuma. Después de la aplicación, la composición está inicialmente en forma de una espuma tipo mousse que está diseñada para descomponerse a la temperatura de la piel a cizalladura de aplicación baja, permitiendo que el halobetasol sature el área de tratamiento. El sistema descrito en la presente proporciona una penetración mejorada del halobetasol a través de la epidermis. La composición muestra características ideales entre las espumas rígidas tradicionales (tipo mousse) y termolábiles (de rotura rápida) que se consiguen sin tampón. Se ha descubierto que la estabilización mejorada del halobetasol se consigue a través de la adición de una pequeña cantidad del ácido benzoico del inhibidor de la corrosión del bote.

10 [0017] El alcohol alifático puede elegirse preferiblemente entre los alcoholes metílico, etílico, isopropílico y butílico, y mezclas de dos o más de los mismos. En una forma de realización, el alcohol alifático es alcohol etílico. En formas de realización, el alcohol alifático, tal como el alcohol etílico, se incluye en la composición en un porcentaje de entre aproximadamente el 40-70 %, 45- 65 %, 50- 60 %, o 55-60 % p/p; o en una cantidad de aproximadamente el 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 % o 65 % p/p.

15 [0018] La presente composición incluye además uno o más agentes de estructuración de espuma, tales como uno o más alcoholes grasos. El uno o más alcoholes grasos incluidos en la composición de la presente invención tienen un esqueleto lineal o ramificado de carbono que tiene 6-22 átomos de carbono. En formas de realización de la invención, el uno o más alcoholes grasos tienen un esqueleto lineal o ramificado de carbono que tiene 10-18 átomos de carbono. En varias formas de realización el alcohol graso se selecciona del grupo que consiste en alcohol láurico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol láurico, alcohol esterarílico, octildodecanol y combinaciones de los mismos. Además, otros alcoholes grasos resultarán evidentes para los expertos en la materia. En una forma de realización, se prefieren mezclas de alcohol cetílico y un alcohol esterarílico, por ejemplo alcohol cetosteárico.

20 [0019] En formas de realización, el alcohol graso, tal como alcohol cetosteárico, se incluye en la composición en un porcentaje de entre aproximadamente el 0,05-1,0 %; 0,06-0,95 %; 0,07-0,9 %; 0,08-0,75 %; 0,09-0,7 %; 0,1-0,65 %; 0,15-0,6 %; 0,2-0,5 %; 0,2-0,4 % o 0,2-0,3 % p/p; o en una cantidad de aproximadamente el 0,15 %; 0,16 %; 0,17 %; 0,18 %; 0,19 %; 0,2 %; 0,21 %; 0,22 %; 0,23 %; 0,24 %; 0,25 %; 0,26 %; 0,27 %; 0,28 %; 0,29 %; 0,3 %; 0,31 %; 0,32 %; 0,33 %; 0,34 %; 0,35 % o 0,36 % p/p.

25 [0020] La presente composición incluye además uno o más agentes de estructuración de espuma, tal como uno o más tensioactivos no iónicos. Tensioactivos no iónicos que se pueden usar en la composición de la presente invención incluyen generalmente alcoholes etoxilados. Tensioactivos no iónicos que se pueden usar en la composición de la presente invención incluyen estearato de glicerilo, PEG 100-estearato, polioxil-20-cetoestearil éter, monooleato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, polioxil-20-estearato, polioxil-40-estearato, polioxil-60-estearato, polioxil-80-estearato, polioxil-20-oleato, polioxil-40-oleato, polioxil-60-oleato, polioxil-80-oleato, polioxil-20-palmitato, polioxil-40-palmitato, polioxil-60-palmitato, polioxil-80-palmitato, monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán, monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán, monooleato de polioxietilen (20) sorbitán, laureth-2, laureth-4, laureth-6 y laureth-8. Otros tensioactivos no iónicos resultarán evidentes para los expertos en la materia. En una forma de realización preferida, el tensioactivo no iónico es polioxil-20-cetoestearil éter. En formas de realización, el tensioactivo no iónico, como polioxil-20-cetoestearil éter, se incluye en la composición en un porcentaje de entre aproximadamente el 0,05-1,0 %; 0,06-0,95 %; 0,07-0,9 %; 0,08-0,75 %; 0,09-0,7 %; 0,1-0,65 %; 0,15-0,6 %; 0,2-0,5 %; 0,2-0,4 % o 0,2-0,3 % p/p; o en una cantidad de aproximadamente el 0,15 %; 0,16 %; 0,17 %; 0,18 %; 0,19 %; 0,2 %; 0,21 %; 0,22 %; 0,23 %; 0,24 %; 0,25 %; 0,26 %; 0,27 %; 0,28 %; 0,29 %; 0,3 %; 0,31 %; 0,32 %; 0,33 %; 0,34 %; 0,35 % o 0,36 % p/p.

35 [0021] La presente composición incluye además uno o más agentes de estructuración de espuma que incluyen combinaciones de uno o más alcoholes grasos y uno o más tensioactivos no iónicos. El componente de alcohol graso se selecciona entre el grupo que consiste en alcohol láurico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol láurico, alcohol esterarílico, octildodecanol y combinaciones de los mismos. El componente no iónico se selecciona entre el grupo que consiste en estearato de glicerilo, PEG 100-estearato, polioxil-20-cetoestearil éter, monooleato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, polioxil-20-estearato, polioxil-40-estearato, polioxil-60-estearato, polioxil-80-estearato, polioxil-20-oleato, polioxil-40-oleato, polioxil-60-oleato, polioxil-80-oleato, polioxil-20-palmitato, polioxil-40-palmitato, polioxil-60-palmitato, polioxil-80-palmitato, monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán, monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán, monooleato de polioxietilen (20) sorbitán, laureth-2, laureth-4, laureth-6 y laureth-8. Otros alcoholes grasos y otros tensioactivos no iónicos resultarán evidentes para los expertos en la materia. En una forma de realización preferida, la combinación de alcohol graso y tensioactivo no iónico incluye alcohol cetílico, alcohol esterarílico y uno o más entre monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán, monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán, monooleato de polioxietilen (20) sorbitán, por ejemplo, cera emulsionante, NF.

40 [0022] En formas de realización, el o los agentes de estructuración de espuma se incluyen en la composición en un porcentaje de entre aproximadamente el 0,1-4,0 %; 0,1-3,5 %; 0,1-3,0 %; 0,1-2,5 %; 0,1-2,0 %; 0,5-2,0 %; 1,0-2,0 %; 1,5-2,0 % o 1,6-1,9 % p/p; o en una cantidad de aproximadamente el 1,05 %; 1,1 %; 1,15 %; 1,2 %; 1,25 %;

1,3 %; 1,35 %; 1,4 %; 1,45 %; 1,5 %; 1,55 %; 1,6 %; 1,65 %; 1,7 %; 1,75 %; 1,8 %; 1,85 %; 1,9 %; 1,95 % o 2,0 % p/p.

5 [0023] En formas de realización, la cera emulsionante, NF, se incluye en la composición en un porcentaje de entre aproximadamente el 0,1-4,0 %; 0,1-3,5 %; 0,1-3,0 %; 0,1-2,5 %; 0,1-2,0 %; 0,5-2,0 %; 1,0-2,0 %; 1,0-1,5 % o 1,0-1,1 % p/p; o en una cantidad de aproximadamente el 0,75 %; 0,8 %; 0,85 %; 0,9 %; 0,95 %; 1,0 %; 1,05 %; 1,1 %; 1,15 %; 1,2 %; 1,25 %; 1,3 %; 1,35 %; 1,4 %; 1,45 %; 1,5 %; 1,55 %; 1,6 %; 1,65 % o 1,70 %; 1,75 %; 1,8 %; 1,85 %; 1,9 %; 1,95 % o 2,0 % p/p.

10 [0024] El componente de poliol de la composición puede funcionar como un mejorador de la solubilidad para el corticoesteroide y puede tener propiedades humectantes tradicionales. Tales polioles pueden incluir materiales tales como glicerina, propilenglicol, butilenglicol, dipropilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol y similar; y estos materiales de poliol se pueden usar individualmente o en combinación en las preparaciones de la presente invención. En una forma de realización preferida, el poliol es propilenglicol. En formas de realización, el mejorador de la solubilidad de poliol se incluye en la composición en un porcentaje de entre aproximadamente el 1-10 %; 2-8 %; 3-7 %; o 4-6 % p/p; o en una cantidad de aproximadamente el 1,0 %; 1,5 %; 2,0 %; 2,5 %; 3,0 %; 3,5 %; 4,0 %; 4,5 %; 5,0 %; 5,5 %; 6,0 %; 6,5 %; 7,0 %; 7,5 %; 8,0 %; 8,5 %; 9,0 %; 9,5 % o 10,0 % p/p; o en una cantidad de aproximadamente el 4,0 %; 4,1 %; 4,2 %; 4,3 %; 4,4 %; 4,5 %; 4,6 %; 4,7 %; 4,8 %; 4,9 %; 5,0 %; 5,1 %; 5,2 %; 5,25 %; 5,3 %; 5,4 %; 5,5 %; 5,6 %; 5,7 %; 5,9 %; 6,0 %; 6,1 %; 6,2 %; 6,3 %; 6,4 %; 6,5 %; 6,6 %; 6,7 %; 6,8 %; 6,9 % o 7,0 % p/p.

25 [0025] La composición de la presente invención puede estar contenida en y dispensada desde un contenedor (por ejemplo, también conocido como un bote) capaz de resistir la presión del gas propulsor y con una válvula y actuador apropiados para dispensar la composición como una espuma bajo presión. Si el contenedor está hecho de un material tal como aluminio o estaño, que es propenso a sufrir corrosión bajo la acción de la composición, en ese caso de que el revestimiento interno sufra una rotura, la composición puede incluir un único inhibidor de la corrosión como un aditivo. Inhibidores de la corrosión adecuados incluyen ácidos orgánicos, tales como pero no limitados al ácido sórbico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico y ácido carbónico. En formas de realización, el inhibidor de la corrosión del bote se incluye en la composición en menos de aproximadamente el 0,0015 %; 0,001 %; 0,0009 %; 0,0008 %; 0,0007 %; 0,0006 %; 0,0005 %; 0,0004 %; 0,0003 %; 0,0002 % o 0,0001 %; p/p.

35 [0026] El propelente usado se puede elegir entre los propelentes de aerosol convencionales. De este modo, se puede seleccionar el propelente entre propano, n-butano, isobutano, n-pentano, isopentano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, octafluorociclobutano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1-difluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y mezclas de dos o más de los mismos. El nivel de propelente debería ajustarse para optimizar la calidad de la espuma y para producir características tradicionales rígidas (tipo mousse) y termolábiles (de rotura rápida). En formas de realización, el propelente se incluye en la composición en un porcentaje de entre aproximadamente el 2,75-6,25 %; 3-6 % o 3,25-5,75 % p/p; o en una cantidad de aproximadamente el 2,75 %; 3 %; 3,25 %; 3,5 %; 3,75 %; 4 %; 4,25 %; 4,5 %; 4,75 %; 5 %; 5,25 %; 5,5 %; 5,75 %; 6 % o 6,25 % p/p.

40 [0027] La presente composición incluye además un componente acuoso, tal como agua. En formas de realización, se incluye agua en la composición en un porcentaje de entre aproximadamente el 25-45 %, 30-40 % o 35-40 % p/p; o en una cantidad de aproximadamente el 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 % o 45 % p/p.

45 [0028] En formas de realización específicas de la presente invención, los ingredientes mencionados previamente están presentes en relaciones particulares. Se puede preparar un número de formulaciones conforme a la presente invención mostradas en las tablas I-VI más adelante, que enumeran rangos composicionales para dichas formulaciones.

Tabla I: rangos de componentes de formulación

Componente	% p/p
Alcohol alifático	40- 60
Agentes de estructuración de espuma (alcoholes grasos, tensioactivos no iónicos y combinaciones de los mismos)	0,1-4,0
Mejorador de la solubilidad de poliol	1-10
Agua	30- 40
Inhibidor de la corrosión	menos del 0,001

Tabla II: rangos de componentes de formulación

Componente	% p/p
Alcohol alifático	50- 60
Alcohol graso y/o tensioactivo no iónico	0,1-1,0

Componente	% p/p
Cera emulsionante, NF	0,5-2,0
Mejorador de la solubilidad de poliol	2-8
Agua	35- 40
Inhibidor de la corrosión	menos del 0,001

Tabla III: rangos de componentes de formulación

Componente	% p/p
Alcohol alifático	50-60
Cera emulsionante, NF	0,5-2,0
Alcohol graso	0,1-0,4
Tensioactivo no iónico	0,1-0,4
Mejorador de la solubilidad de poliol	2-8
Agua	35-40
Inhibidor de la corrosión	menos del 0,001

Tabla IV: rangos de componentes de formulación

Componente	% p/p
Alcohol alifático	50-60
Cera emulsionante, NF	1,0-1,1
Alcohol graso	0,2-0,3
Tensioactivo no iónico	0,2-0,3
Mejorador de la solubilidad de poliol	2-8
Agua	35-40
Inhibidor de la corrosión	menos del 0,001

Tabla V: rangos de componentes de formulación

Componente	% p/p
Alcohol etílico	40- 60
Cera emulsionante, NF	0,1-5,0
Alcohol cetosteárico	0,05-1,0
Polioxil 20 cetosteárico éter	0,05-1,0
Propilenglicol	1-10
Agua	30- 40
Ácido benzoico	menos del 0,001

Tabla VI: formulaciones de propionato de halobetasol

Componente	% p/p
Propionato de halobetasol	0,05
Alcohol etílico	50-60
Cera emulsionante, NF	1,0-1,1
Alcohol cetosteárico	0,2-0,3
Polioxil 20 cetosteárico éter	0,2-0,3
Propilenglicol	2-8
Agua	35- 40
Ácido benzoico	menos del 0,001

10 [0029] Preparaciones basadas en las relaciones expuestas en las tablas I-VI incluirán además el material de halobetasol y también pueden incluir ingredientes auxiliares tales como conservantes, fragancias, agentes colorantes, agentes de control de la viscosidad y similar. El halobetasol está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0,01-1,0 % p/p más preferiblemente aproximadamente el 0,05-0,2 % p/p. En una forma de realización preferida, el halobetasol es propionato de halobetasol.

15

[0030] A diferencia de las formulaciones de espuma típicas, la composición de la presente invención no incluye un sistema de tampón. De este modo, la composición está desprovista de un tampón tradicional. Durante la preparación, la mínima cantidad del inhibidor de la corrosión del bote añadido permite mantener el producto en un pH en el rango general de aproximadamente 4,0-6,3 y preferiblemente aproximadamente 5,0-5,5 en el momento de su producción. En formas de realización, el inhibidor de la corrosión del bote preferido es ácido benzoico en menos de aproximadamente el 0,0015 %; 0,001 % o 0,0005 % p/p.

[0031] Al dispensarse del bote (es decir, el contenedor) se observa que la composición de la presente invención produce una espuma rígida tipo mousse que permanece térmicamente estable en la superficie de la piel hasta que se aplica con cizalladura ligera al área de aplicación. Se ha demostrado la termoestabilidad de la espuma a alrededor de 32-37 °C hasta al menos 600 segundos. Se ha demostrado la termoestabilidad de la espuma a alrededor de 20-25 °C hasta al menos 1200 segundos. De forma imprevista, permanece rígida y tipo mousse a temperatura de la piel pero la espuma se comporta como una espuma termolábil tradicional (de rotura rápida) durante la aplicación de esfuerzos de cizalladura, permitiendo una facilidad de uso y aplicación en el área de tratamiento.

[0032] Se ha descubierto que la composición de la presente invención muestra una estabilidad óptima en condiciones de almacenamiento. Como se conoce en la técnica, el propionato de halobetasol puede degradarse en condiciones de almacenamiento y algunos de los productos de degradación o impurezas producidas así incluyen: diflorasona 17-propionato; diflorasona 21-propionato; diflorasona 17-propionato, 21-mesilato; diflorasona 17-propionato, 21- acetato; halobetasol análogo Δ_{16} ; y halobetasol análogo espiro.

[0033] La cantidad de productos de degradación del material de halobetasol, tal como los productos de degradación del propionato de halobetasol, está directamente relacionada con la cantidad de degradación del material de halobetasol.

[0034] Las composiciones de la presente invención son estables en almacenamiento de manera que la cantidad de productos de degradación de un material de halobetasol en ellas después de seis meses de almacenamiento a 40 °C es inferior al 5 % y después de 24 meses de almacenamiento a 25 °C es inferior al 2 % de la cantidad total de material de halobetasol contenida en ellas en el momento de su producción.

[0035] La estabilidad de almacenamiento de las composiciones de la presente invención se puede demostrar por la estabilidad del pH de la formulación, evaluación de la cantidad de material de halobetasol, tal como propionato de halobetasol, y/o por evaluación de la cantidad de uno o más productos de degradación del material de halobetasol.

[0036] En una forma de realización, la composición de la presente invención muestra un periodo de validez aceptable superior a aproximadamente 36, 39, 42, 45, 48 o más meses. Por ejemplo, en formas de realización, la fecha de caducidad de la presente invención se puede prever en más de 36 meses usando técnicas de análisis estándar, tales como las descritas en la conferencia internacional en la Conferencia Internacional de Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH) Q1A (R2) guía para industria, Stability Testing of New Drug Substances and Products (disponible en la web en fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073369.pdf; e incorporada aquí por referencia en su totalidad en particular para su enseñanza sobre las técnicas de análisis que deberían ser utilizadas). Según la guía, normalmente no es necesario llevar a cabo un análisis estadístico formal en los datos que muestran poca degradación y variabilidad. El método recomendado para analizar datos que se espera que cambien con el tiempo es aplicar el límite de confianza unilateral de 95 por ciento a la media y para determinar el momento en el cual el intervalo de confianza interseca el criterio de aceptación.

[0037] En varias formas de realización, la composición de la presente invención es estable, con un periodo de validez aceptable de al menos seis meses. En algunas formas de realización la composición tiene un periodo de validez aceptable de al menos un año. En algunas formas de realización la composición tiene un periodo de validez aceptable de al menos 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48 o más meses a temperatura ambiente determinado por el método de análisis descrito previamente (y usado en el ejemplo 4 de la presente descripción) en la Conferencia Internacional de Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH) Q1A (R2) guía para industria, Stability Testing of New Drug Substances and Products.

[0038] En algunas formas de realización, composiciones de la presente invención son estables en almacenamiento de manera que la cantidad de productos de degradación de un material de halobetasol en ellas después al menos 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45 o 48 meses de almacenamiento a 40 °C es inferior a aproximadamente el 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de la cantidad total del material de halobetasol contenido en ellas en el momento de su producción.

Preparación y envase

[0039] Otro aspecto de la presente invención es un proceso de fabricación de una composición de soporte farmacéutico espumable tal y como se ha descrito previamente, que comprende la adición de un alcohol alifático, uno o más agentes de estructuración de espuma, tal como un alcohol graso y un tensioactivo no iónico, un poliol y agua y calentar a una temperatura de al menos 45 °C, más preferiblemente al menos 65 °C. Según otra forma de realización de la invención la composición de soporte incluye un inhibidor de la corrosión del bote. Según una característica de la presente invención, se añade halobetasol al soporte a una temperatura inferior a 60 °C, más preferiblemente inferior a 50 °C. Añadiendo halobetasol a una temperatura inferior en el proceso de fabricación, la tasa de degradación del halobetasol se reduce marcadamente y, de este modo, se reduce la cantidad de productos de degradación.

[0040] Según otra característica de la presente invención la composición espumable se introduce en recipientes a una temperatura por encima de 35 °C, más preferiblemente por encima de 42 °C. Según una forma de realización de la presente invención, los recipientes están hechos de metal con una presión de estallido de resistencia interna de al menos 270 PSIG, más preferiblemente estaño o aluminio, y se revisten para evitar la degradación y la corrosión. Otra característica de la presente invención es una válvula de aerosol, más preferiblemente una válvula de dispensación invertida. Otra característica de la presente invención es una combinación de actuador y válvula capaz de dispensar espuma a una velocidad controlada con características cosméticas preferidas.

[0041] Otro aspecto de la presente invención es un propulsor de aerosol seleccionado entre propano, n-butano, isobutano, n-pentano, isopentano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, octafluorociclobutano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1-difluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y mezclas de dos o más de los mismos para producir una solución monofásica clara cuando los recipientes se cargan con el propulsor.

Métodos de tratamiento

[0042] En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad o trastorno cutáneo. El método incluye la administración tópica al sujeto en necesidad de la misma de una composición espumable de la presente invención, tratando así el trastorno o enfermedad cutáneo.

[0043] Las dermatosis sensibles a los corticoesteroides particulares tratadas usando métodos y composiciones espumables tópicos de la presente invención incluyen pero no se limitan a enfermedades inflamatorias tales como dermatitis de contacto alérgico, eccema, eccema asteatótico, eccema discoide, eccema infantil y dermatitis del área del pañal, psoriasis; que incluye psoriasis en placa, psoriasis palmoplantar, etc., dermatitis seborreica, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis, liquen simple crónico, liquen plano, lupus eritematoso cutáneo subagudo, urticaria, lupus eritematoso discoide, liquen plano hipertrófico eritematoso crónico, granuloma anular, cicatrices queloides, reacciones a las picaduras de insectos y arañas, pitiriasis rosada, eritema y prurito.

[0044] Los métodos y las composiciones de la presente invención se pueden usar para profilaxis así como la mejora de los signos y/o síntomas de las dermatosis sensibles a los corticoesteroides. Los términos "tratar" y "tratamiento" usados para hacer referencia al tratamiento de una dermatosis sensible a los corticoesteroides en un paciente incluyen la prevención, inhibición o mejora de la dermatosis sensible a los corticoesteroides en el paciente, como la ralentización de la progresión de la dermatosis sensible a los corticoesteroides y/o la reducción o mejora de un signo o síntoma de la dermatosis sensible a los corticoesteroides.

[0045] Una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de espuma tópica de la presente invención es una cantidad que tiene un efecto beneficioso en una dermatosis sensible a los corticoesteroides en un paciente que está siendo tratado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención es eficaz para reducir de manera visible la inflamación, la formación de costras, la descamación, el eritema, la induración, el aumento del grosor y/o el picor de la piel en un paciente que está siendo tratado para la dermatosis sensible a los corticoesteroides.

[0046] Los pacientes se identifican como que tienen o están en riesgo de tener una dermatosis sensible a los corticoesteroides usando técnicas de diagnóstico conocidas.

[0047] Los términos "paciente" o "sujeto" se refieren a un individuo en necesidad de tratamiento para una dermatosis sensible a los corticoesteroides. En la presente se hace referencia particularmente a pacientes humanos aunque los términos no se limitan a los seres humanos y engloban mamíferos, al igual que otros animales, tales como, pero no limitados a, primates no humanos, gatos, perros, vacas, caballos, roedores, cerdos, ovejas, cabras y aves, y otros animales en necesidad de tratamiento para una dermatosis sensible a los corticoesteroides vista en la práctica veterinaria.

[0048] La composición de la presente invención se puede administrar de forma aguda o a lo largo de un periodo de semanas. Por ejemplo, una composición tal y como se describe en este caso puede administrarse tópicamente al menos una o dos veces al día. La administración puede incluir dosis múltiples administradas tópicamente a lo largo de un periodo de días o semanas, como para el tratamiento de la dermatosis sensible a los corticoesteroides

o como múltiples tratamientos de terapia de corta duración a lo largo de un periodo de meses o años para evitar la recurrencia o el empeoramiento de la enfermedad inflamatoria.

5 [0049] Una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición según la presente invención variará dependiendo de la formulación particular usada, la gravedad de la dermatosis sensible a los corticosteroides que se va a tratar, las particularidades del paciente, la edad y el sexo del paciente y las características físicas generales del paciente que se va a tratar. Un experto en la materia podría determinar una cantidad terapéuticamente eficaz en vista de estas y otras consideraciones típicas en la práctica médica. En general se contempla que una cantidad
10 terapéuticamente eficaz, aplicada tópicamente, se vería determinada por el área de superficie corporal implicada en la enfermedad o dolencia y posiblemente estaría en el rango de 0,5 gm-3,5 gm por aplicación si se administrara dos veces al día. Además, la dosis se puede ajustar dependiendo de si el tratamiento debe ser agudo o continuando.

15 [0050] Los métodos de tratamiento según la presente invención incluyen opcionalmente la preparación del área que se va a tratar limpiándola con una composición que contiene tensioactivo adecuada. El producto también se puede usar junto con un hidratante para la piel.

20 [0051] Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar adicionalmente las formas de realización de la presente invención, pero no se destinan a limitar el alcance de la invención. Aunque son ejemplos típicos que se pueden usar, se pueden usar alternativamente otros procedimientos, metodologías o técnicas conocidos por los expertos en la técnica.

EJEMPLO 1

Composición espumable de propionato de halobetasol

25 [0052] Se preparó una composición conforme a la presente invención utilizando la formulación de la tabla VI anterior. En la tabla VI se enumera una composición específica basada en los rangos expuestos en la tabla I anterior.

30 [0053] En este procedimiento, se prepara un soporte farmacéutico espumable mezclando y calentando alcohol etílico, añadiendo ácido benzoico, propilenglicol, polioxil-20-ceteostearil éter, alcohol cetoestearílico y cera emulsionante y mezclando hasta conseguir uniformidad. A continuación, el soporte se enfría y el propionato de halobetasol se añade y mezcla hasta conseguir uniformidad. Evidentemente, las modificaciones y variaciones de este procedimiento resultarán evidentes para los expertos en la materia.

Ejemplo 2

Hidratación de la piel y pérdida de agua transepidérmica (TEWL)

40 [0054] Se llevó a cabo una serie de estudios para evaluar las propiedades y ventajas de la composición de la presente invención. Estos estudios se llevaron a cabo utilizando una preparación con una formulación conforme a la tabla VI preparada mediante el procedimiento expuesto previamente. En un primer estudio, la hidratación de la piel se determinó usando de un medidor de conductancia IBS Skicon-200 equipado con una sonda de
45 Measurement Technologies [unidad 2283, sonda A] para mejorar adicionalmente su capacidad para medir cambios en la hidratación de la superficie cutánea.

50 [0055] Los datos confirman que la composición de la presente invención no aumentó la hidratación de la piel cuando se aplicó a piel rasurada y se consideró oclusiva. De hecho, la composición disminuyó la hidratación de la piel (es decir, la deshidrató) cuando se aplicó sobre piel rasurada.

[0056] Se llevó a cabo un estudio adicional que medía la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) de piel tratada con la composición de la presente invención. Se midió una evaporimetría informatizada con un sistema cyberDERM RG1 Evaporimeter System (Broomall, PA) calibrado recientemente con sondas TEWL [unidad RG1-09-048, sondas 715 y 716] fabricadas por Cortex Technology (Hadsund, Dinamarca).

[0057] Los datos confirman que la composición de la presente invención, cuando se aplicó sobre piel rasurada, no reducía la TEWL.

60 [0058] La hidratación aumentada de la piel se asocia generalmente con una penetración aumentada del ingrediente farmacéutico activo (es decir, halobetasol) y en consecuencia una eficacia aumentada. De forma similar, una reducción en la TEWL se asocia con una hidratación aumentada, una penetración aumentada del ingrediente farmacéutico activo (es decir, halobetasol) y, en consecuencia, una eficacia aumentada.

65 [0059] De forma imprevista, la composición evaluada no parece actuar como un oclusivo ya que no se redujo la TEWL y no hubo ningún aumento en la hidratación de la piel.

Ejemplo 3

Eficacia clínica

5

[0060] Un estudio experimental adicional evaluó la eficacia clínica de la composición de la presente invención con la formulación de la tabla VI, descrita previamente, en el tratamiento de sujetos con psoriasis en placa.

Resultados

10

[0061] El 52 % de los sujetos con psoriasis tratados con la composición de la presente invención con la formulación descrita previamente, y el 0,0 % de los sujetos tratados con una composición idéntica desprovista de halobetasol (vehículo de control), alcanzaron "éxito en el tratamiento".

Definiciones:

[0062] Gravedad general de la enfermedad (ODS, por sus siglas en inglés): en cada visita, se evaluó la gravedad general de la psoriasis de un sujeto en el área de tratamiento, tomando en consideración los tres signos clínicos individuales de la psoriasis (descamación, eritema y elevación de placas) usando una escala de cinco puntos en el rango de 0 = sano a 4 = grave/muy grave. Para participar en el estudio, los sujetos tenían que tener al menos una puntuación ODS moderada (≥ 3).

20

Sano (0)	
Descamación	Sin evidencia de descamación.
Eritema	Sin eritema (puede haber presencia de hiperpigmentación).
Elevación de placas	Sin evidencia de elevación de placas por encima del nivel normal de la piel.

Casi sano (1)	
Descamación	Una cantidad limitada de escamas muy finas cubre parcialmente algunas de las placas.
Eritema	Leve coloración roja.
Elevación de placas	Elevación muy leve sobre el nivel normal de la piel, más fácil de sentir que de ver.

Leve (2)	
Descamación	Principalmente escamas finas; algunas placas están parcialmente cubiertas.
Eritema	Coloración rojo claro.
Elevación de placas	Elevación leve pero definida por encima del nivel normal de la piel, generalmente con bordes indistintos o en pendiente, en algunas de las placas.

Moderado (3)	
Descamación	Predominan escamas algo más gruesas; la mayoría de las placas están parcialmente cubiertas.
Eritema	Coloración roja moderada.
Elevación de placas	Elevación moderada con bordes redondeados o en pendiente en la mayor parte de las placas.

Grave/muy grave (4)	
Descamación	Predominan escamas gruesas, espesas y tenaces; todas o prácticamente todas las placas están cubiertas; superficie áspera.
Eritema	Coloración de rojo intenso a rojo oscuro.
Elevación de placas	Elevación marcada a muy marcada, con bordes afilados de duros a muy duros en todas o prácticamente todas las placas.

[0063] Signos clínicos de la psoriasis en placa: en cada visita, se evaluó la gravedad media de cada una de las tres características clave de la psoriasis en placa (descamación, eritema y elevación de placas) en la área de tratamiento usando una escala de cinco puntos en el rango 0 = sano a 4 = grave/muy grave.

30

Descamación:		
0	Sano	Sin evidencia de descamación.
1	Casi sano	Una cantidad limitada de escamas muy finas cubre parcialmente algunas de las placas.
2	Leve	Predominan principalmente escamas finas; algunas placas están parcialmente cubiertas.
3	Moderado	Predominan escamas algo más gruesas; la mayoría de las placas están parcialmente cubiertas.
4	Grave/muy grave	Predominan escamas gruesas, espesas y tenaces; todas o prácticamente todas las placas están cubiertas; superficie áspera.

Eritema:		
0	Sano	Sin eritema (puede haber presencia de hiperpigmentación).
1	Casi sano	Leve coloración roja.
2	Leve	Coloración rojo claro.
3	Moderado	Coloración roja moderada.
4	Grave/muy grave	Coloración de rojo intenso a rojo oscuro.

Elevación de placas:		
0	Sano	Sin evidencia de elevación de placas por encima del nivel normal de la piel.
1	Casi sano	Elevación muy leve sobre el nivel normal de la piel, más fácil de sentir que de ver.
2	Leve	Elevación leve pero definida por encima del nivel normal de la piel, generalmente con bordes indistintos o en pendiente, en algunas de las placas.
3	Moderado	Elevación moderada con bordes redondeados o en pendiente en la mayor parte de las placas.
4	Grave/muy grave	Elevación marcada a muy marcada, con bordes afilados de duros a muy duros en todas o prácticamente todas las placas.

5 [0064] Prurito: en cada visita, se puntuó la gravedad del prurito en una escala de seis puntos de 0 = nada a 5= grave según la escala siguiente.

Prurito		
0	Nada	Sin evidencia de picor.
1	Leve	Solo consciente a veces del picor, solo presente durante la relajación, no presente cuando se está centrado en otras actividades.
2	Leve a moderado	Intermedio entre 1 y 3.
3	Moderado	A menudo consciente del picor, molesto, a veces perturba el sueño y las actividades diurnas.
4	Moderado a grave	Intermedio entre 3 y 5.
5	Grave	Picor constante, angustioso; perturbación del sueño frecuente, interfiere con las actividades.

10 [0065] Para participar en el estudio, los sujetos tenían que tener al menos una puntuación ODS moderada (mínimo de 3). Todos los sujetos ITT cumplían ese requisito con al menos el 85 % de cada grupo de tratamiento (HBP: 87 % o 20/23; VEH: 85 % o 17/20) con una ODS moderada, con el resto de sujetos con una ODS grave/muy grave.

15 [0066] En este estudio el "éxito en el tratamiento" se indica mediante una puntuación de 0 o 1 para la gravedad general de la enfermedad (ODS) y los signos clínicos y los síntomas de psoriasis. Además, el término "mejorado" se refiere a al menos una reducción de dos (2) puntos en la puntuación de gravedad con respecto a línea de base para la gravedad general de la enfermedad (ODS) y los signos clínicos y síntomas de la psoriasis. Nota: la dicotomización de las puntuaciones para los signos clínicos y los síntomas de la psoriasis excluirá a los sujetos con puntuaciones de línea de base de 0 o 1 a menos que la puntuación del signo correspondiente el día 8 o el día 15 sea > 1.

20 [0067] Tal y como se ilustra en la figura 1, la puntuación ODS se mantiene sin variaciones (cambio = 0) el día 15 para la mayoría de los sujetos del grupo de vehículo (18/20, 90 %) con los sujetos restantes experimentando, como mucho, una mejora de un punto. Solo el 21,7 % (5/23) de los sujetos HBP no experimentó ningún cambio en la puntuación ODS en el día 15 y los sujetos restantes experimentaron una reducción de uno a tres puntos en la puntuación.

25

[0068] Se anticipó que una crema de halobetasol sería más eficaz que una espuma de halobetasol porque se ha determinado que las cremas son más oclusivas. Sin embargo, los resultados relativos a la eficacia para la composición mostrada en la tabla VI fueron considerablemente mejores que los obtenidos en los estudios que apoyaban la aprobación de la Ultravate® Cream (propionato de halobetasol) por la FDA.

[0069] De hecho, los resultados de "éxito en el tratamiento" para la composición mostrada en la tabla VI se determinaron como iguales o mejores que los publicados para todas las otras formas de productos de esteroide tópico de clase 1 que contienen halobetasol, fluocinonida e incluso el que es considerado el esteroide más potente: propionato de clobetasol (ver tabla VII).

Tabla VII. Éxito en el tratamiento

Productos de corticoesteroides tópicos de clase 1 aprobados por la FDA 1 (fármacos de estudio 1-9) y la composición mostrada en la tabla II de la presente (fármacos de estudio 10 y 11)					
Éxito en el tratamiento (o mejora) en 2 semanas**					
	Fármaco de estudio	Resultados	Fármaco de control	Resultados	Año de aprobación
1	Ultravate® Cream (propionato de halobetasol) (estudio 1)	3/38 (7,9 %)	Vehículo	0/39 (0,0 %)	1991
2	Ultravate® Cream (propionato de halobetasol) (estudio 2)	7/40 (17,5 %)	Vehículo	0/40 (0,0 %)	1991
3	Temovate® E (propionato de clobetasol) ITT	12/51 (22 %)	Vehículo	1/46 (2 %) (incluye sano y excelente)	1994
4	Loción de propionato de clobetasol ITT <i>estudio de 4 semanas</i>	30/82 (36,6 %)	Temovate E (propionato de clobetasol)	33/81 (40,7 %)	2003
5	Loción de propionato de clobetasol PP <i>estudio de 4 semanas</i>	27/76 (35,5 %)	Temovate E (propionato de clobetasol)	32/75 (42,7 %)	2003
6	Vanos® (fluocinonida) QD ITT	19/107 (18 %)	Vanos (fluocinonida) BID	33/107 (31 %)	2005
7	Vanos® (fluocinonida) QD PP	18/90 (20 %)	Vanos (fluocinonida) BID	31/97 (32 %)	2005
8	Olux® E Foam (propionato de clobetasol) ITT	41/253 (16 %)	Temovate Ointment (propionato de clobetasol)	38/121 (31 %)	2007
9	Olux® E (propionato de clobetasol) PP	39/234 (17 %)	Temovate Ointment (propionato de clobetasol)	34/111 (31 %)	2007
10	Presente invención (propionato de halobetasol) ITT	12/23 (52,2 %)	Vehículo	0/20 (0,0 %)	Actualmente en desarrollo
11	Presente invención (propionato de halobetasol) PP	12/22 (54,5 %)	Vehículo	0/20 (0,0 %)	Actualmente en desarrollo

** Nota: los estudios 4 y 5 muestran resultados recogidos después de 4 semanas de tratamiento. Todos los demás muestran resultados después de solo 2 semanas de tratamiento.
 BID = dos veces por día; ITT = población con intención de tratamiento; PP = población por protocolo; QD = una vez al día

[0070] Cabe destacar que, a lo largo de los años, la FDA ha cambiado los parámetros que definen el "éxito" clínico y ha elevado progresivamente el estándar de eficacia para el "éxito en el tratamiento". Los resultados obtenidos con la presente composición de espuma de propionato de halobetasol fueron inesperadamente fuertes. Los resultados de Ultravate® Cream mostrados en las dos primeras filas de la tabla VII de éxito en el tratamiento se archivaron con la FDA como una base de la aprobación de NDA (New Drug Application). Cabe destacar también que los resultados conseguidos con la composición de espuma de propionato de halobetasol de la presente invención son superiores a los conseguidos a través del uso de Ultravate® Cream y tan buenos como o mejores que cualquiera de los otros corticoesteroides tópicos de clase 1.

5 [0071] Generalmente, se cree que el propionato de clobetasol es una molécula de esteroide más potente que el propionato de halobetasol. Tal y como se muestra en la tabla VII, los resultados de un ensayo clínico que sirvieron como la base de la aprobación de la FDA de Olux® E Foam informaron de que el 16 % de los sujetos tratados con Olux® E Foam y el 31 % de los sujetos de control que recibieron Temovate® Ointment (0,05 % de propionato de clobetasol) alcanzaron "éxito en el tratamiento". De forma imprevista, la inclusión de propionato de halobetasol (en oposición al propionato de clobetasol) en una formulación de espuma similar a Olux® E Foam dio lugar a un "éxito en el tratamiento" en el 52,2 % de los pacientes tratados en comparación con el 16 % de las que habían sido tratados con Olux® E Foam.

10 [0072] La tasa de "éxito en el tratamiento" del 52 % para la composición mostrada en la tabla VI es inesperada porque la formulación de Olux® E Foam similar que contenía la molécula más potente (es decir, propionato de clobetasol) solo alcanzó una tasa del 16 %. De hecho, estos resultados son inesperados dadas las potencias relativas del propionato de halobetasol y el propionato de clobetasol. Se podría esperar que la misma composición con halobetasol (es decir, la formulación de la tabla VI), que se considera menos potente que el clobetasol, fuera menos eficaz que Olux® E Foam. Estos resultados muestran que se consiguieron efectos terapéuticos beneficiosos inesperados a través del uso de la composición de la presente invención.

20 **Ejemplo 4**

Estabilidad de la formulación

25 [0073] Se preparó una composición conforme a la presente invención utilizando la formulación de la tabla VI anterior. La composición se introdujo en recipientes que se cargaron con un propulsor. El contenido del bote se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para el contenido de propionato de halobetasol y los productos de degradación asociados. Se midió el pH del contenido del recipiente. Se colocaron recipientes adicionales en estabilidad a $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ y $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa, las condiciones de almacenamiento a largo plazo de la ICH. Se analizaron muestras frescas después de 1-, 3-, 6-, 9-, 12- y 18- meses de almacenamiento.

30 [0074] Los resultados del ensayo se trazaron en relación con la duración de almacenamiento en meses. Se determinó la regresión lineal para los datos de ensayo. Se determinó el intervalo de confianza inferior unilateral de 95 % para la regresión lineal. De forma imprevista, el periodo de validez predicho resultante fue superior a 36 meses tal y como se muestra en la figura 3.

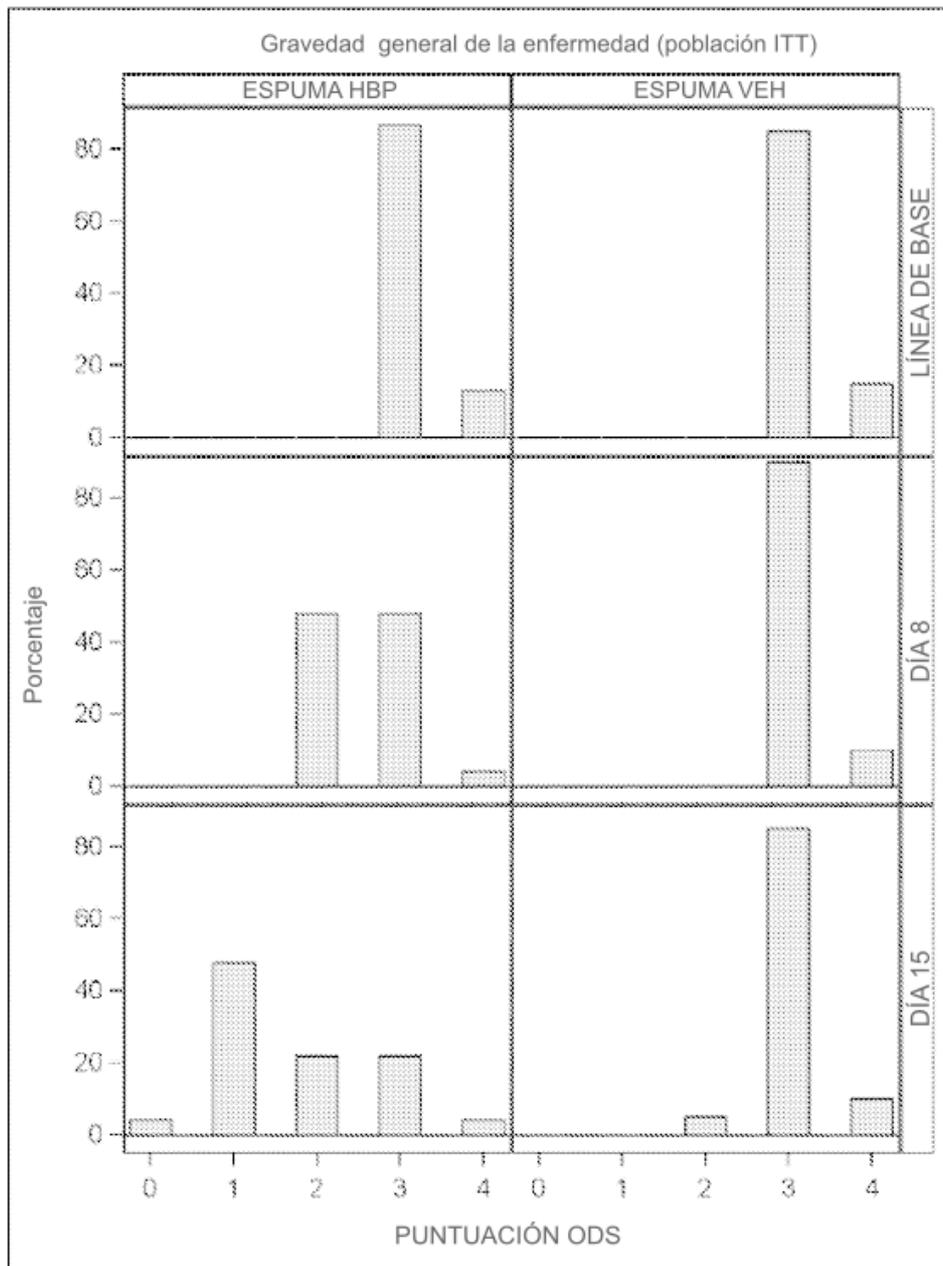
35 [0075] El resultados de degradación se trazaron en relación con la duración de almacenamiento en meses. Se determinó la regresión lineal para los datos de degradación. Se determinó el intervalo de confianza superior unilateral de 95 % para la regresión lineal. De forma imprevista, el periodo de validez predicho resultante fue superior a 36 meses tal y como se muestra en la figura 4.

40 [0076] De forma imprevista, no se observó ningún cambio significativo y ninguna tendencia con los datos de pH para la formulación sin búfer. Por lo tanto, no se llevó a cabo ningún análisis estadístico formal en los datos de pH para prever el periodo de validez. Los datos de pH se muestran en la figura 5.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica espumable que comprende: a) halobetasol o sus sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables; b) un alcohol alifático; c) al menos un agente de estructuración de espuma que comprende uno o más alcoholes grasos, tensioactivos no iónicos o combinaciones de los mismos; d) un poliol y e) agua, donde la composición está desprovista de un tampón.
2. Composición según la reivindicación 1, donde el halobetasol es propionato de halobetasol.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1, donde el alcohol alifático es alcohol metílico, etílico, isopropílico o butílico, o una combinación de los mismos.
- 15 4. Composición según la reivindicación 1, donde el alcohol graso se selecciona del grupo que consiste en alcohol láurico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol láurico, alcohol esterarílico, octildodecanol y combinaciones de los mismos.
- 20 5. Composición según la reivindicación 1, donde el poliol se selecciona del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, butilenglicol, dipropilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol y combinaciones de los mismos.
- 25 6. Composición según la reivindicación 1, donde al menos un agente de estructuración de espuma comprende un alcohol etoxilado.
7. Composición según la reivindicación 1, donde al menos un agente de estructuración de espuma es cera emulsionante, NF.
- 30 8. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un inhibidor de la corrosión del bote, donde el inhibidor es menos de aproximadamente el 0,005 % p/p de ácido benzoico.
- 35 9. Composición según la reivindicación 1, introducida en un recipiente adecuado y que comprende además un propelente seleccionado entre propano, n-butano, isobutano, n-pentano, isopentano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, octafluorociclobutano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1-difluoroetano; 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y mezclas de dos o más de los mismos para producir una solución monofásica clara cuando los recipientes se cargan con propelente, donde el nivel de propelente proporciona una calidad óptima de la espuma y produce características tradicionales de tipo mousse rígida y termolábiles de rotura rápida.
- 40 10. Composición según la reivindicación 1, donde la fecha de caducidad se determina en condiciones de almacenamiento a largo plazo de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) mediante: a) el intervalo de confianza inferior unilateral de 95 % de la regresión lineal del ensayo para halobetasol o sus sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables; b) el intervalo de confianza superior unilateral de 95 % de la regresión lineal de los productos de degradación para el halobetasol o sus sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables; o c) la estabilidad del pH de la composición.
- 45 11. Composición espumable estable en almacenamiento que comprende, en una base en peso: a) del 0,02 al 0,10 % de halobetasol o sus sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables; b) del 40 al 60 % de alcohol etílico; c) del 0,1 al 5,0 % de cera emulsionante, NF; d) del 0,05 al 1,0 % de alcohol cetosteárico; e) del 0,05 al 1,0 % de polioxil 20 cetosteáril éter; f) del 1 al 10 % de propilenglicol; g) del 30 al 40 % de agua; y h) menos del 0,001 % de ácido benzoico como un inhibidor de la corrosión del bote, donde la composición tiene un pH de entre aproximadamente 4,0 a 6,3.
- 50 12. Composición según la reivindicación 11, presente en un bote adecuado que comprende además un propelente seleccionado entre propano, n-butano, isobutano y combinaciones de los mismos, de un 3,25 a un 5,75 % p/p.
- 55 13. Composición según la reivindicación 11 donde la composición tiene un periodo de validez aceptable superior a aproximadamente 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48 meses.
- 60 14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para usar en el tratamiento de un sujeto que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, dolencia o trastorno de la piel como una dermatosis sensible a los corticoesteroides.
15. Composición para usar según la reivindicación 14, donde su administración a la piel no reduce la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) en el área de administración tratada y no aumenta la hidratación de la piel en el área de administración tratada.

ODS en la línea de base y en los días 8 y 15 (población ITT)*



ITT = Intención de Tratamiento (es decir, incluye a todos los sujetos a los que se administró el fármaco).
 PP = Por Protocolo (es decir, los sujetos se trataron conforme al protocolo del estudio).

Figura 1

Cambio en la puntuación ODS en los días 8 y 15 (población ITT)*

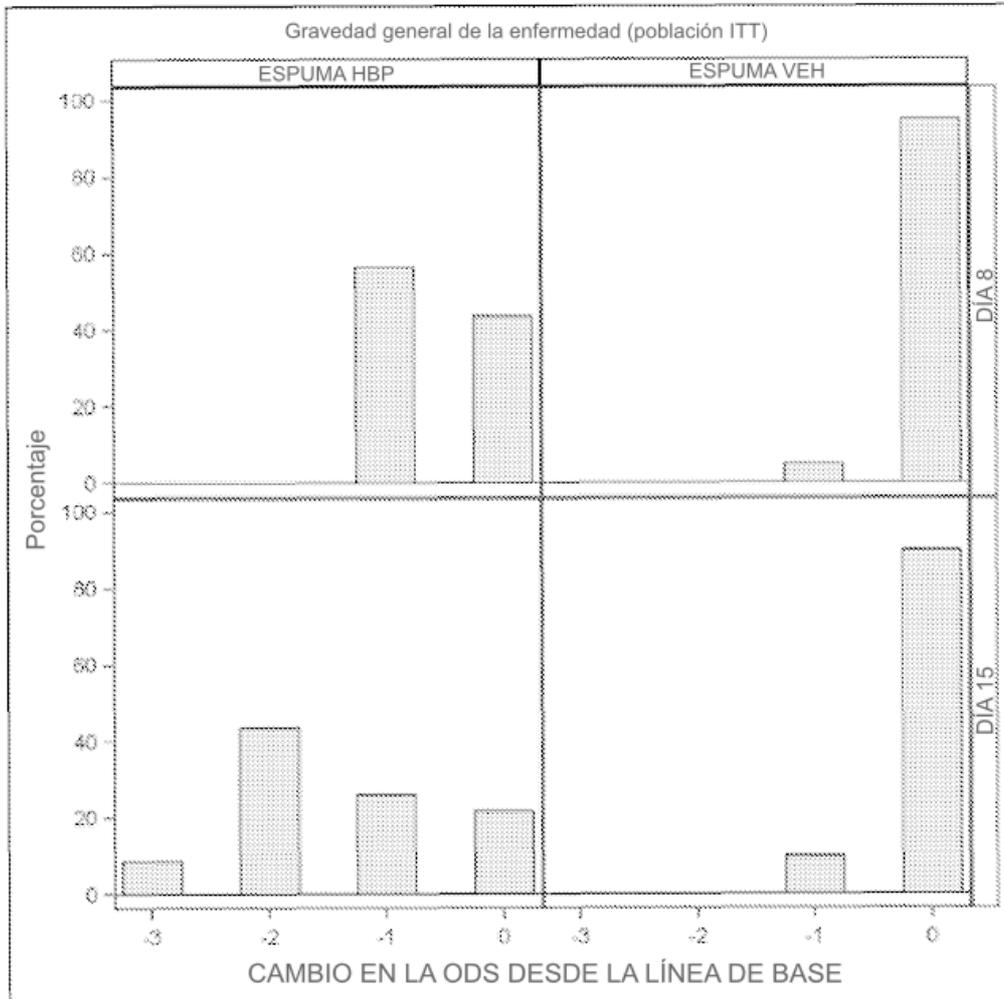


Figura 2

Periodo de validez previsto según ensayo con propionato de halobetasol a 25 °C/60 % de RH

Periodo de validez estimado = 47 meses con un 95 % de CI

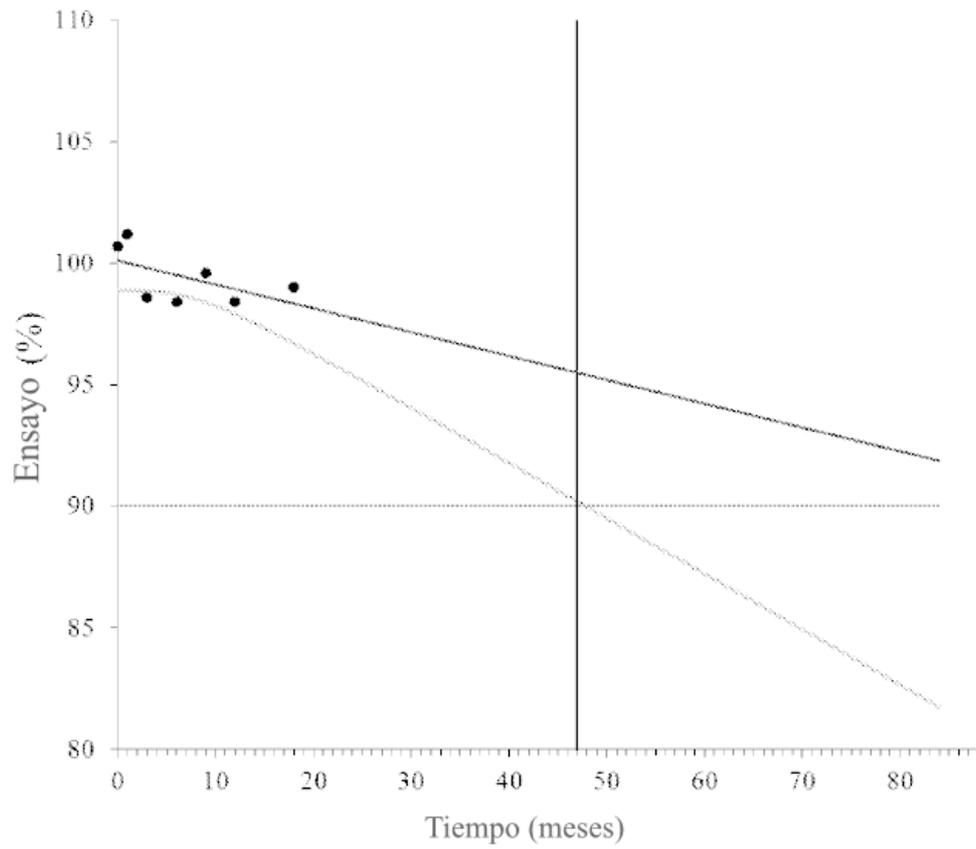


Figura 3

Periodo de validez previsto según el producto de degradación
de propionato de halobetasol a 25 °C/60 % RH

Periodo de validez estimado = 37 meses con un 95 % de CI

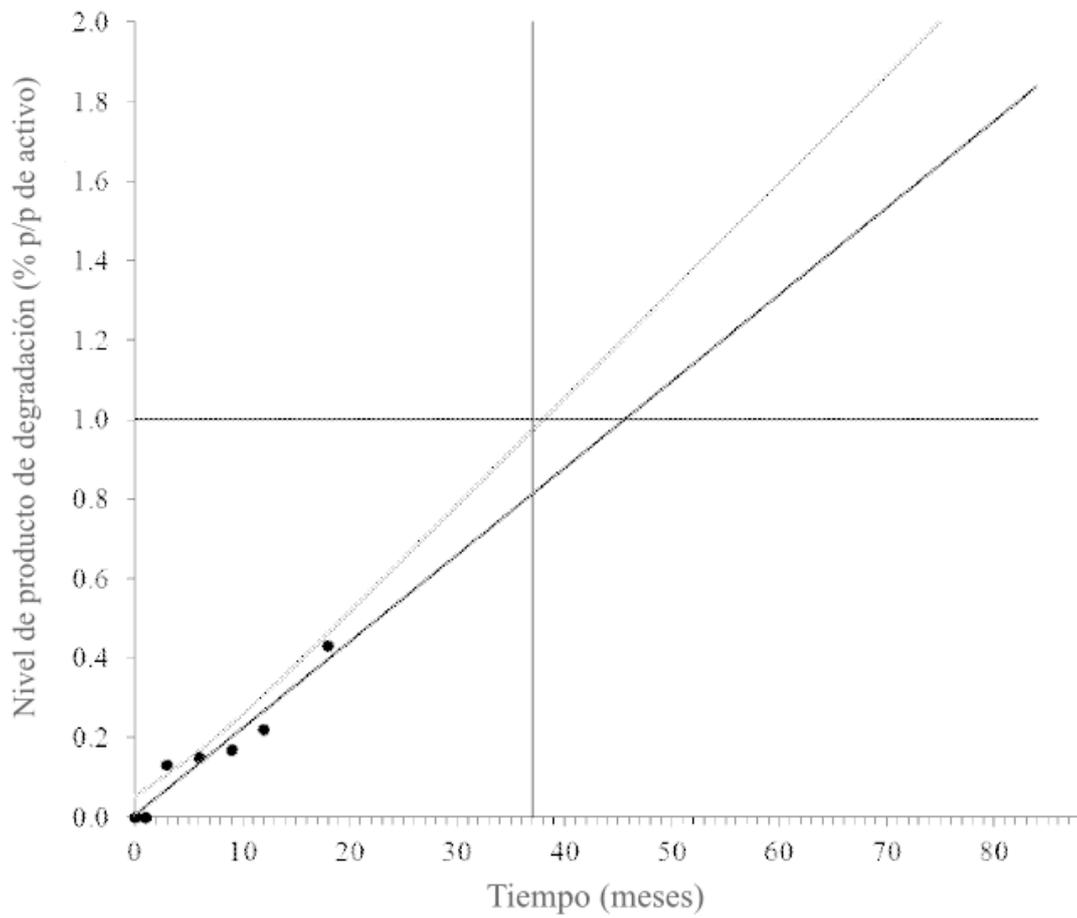


Figura 4

Estabilidad de pH de una forma de realización según la presente invención

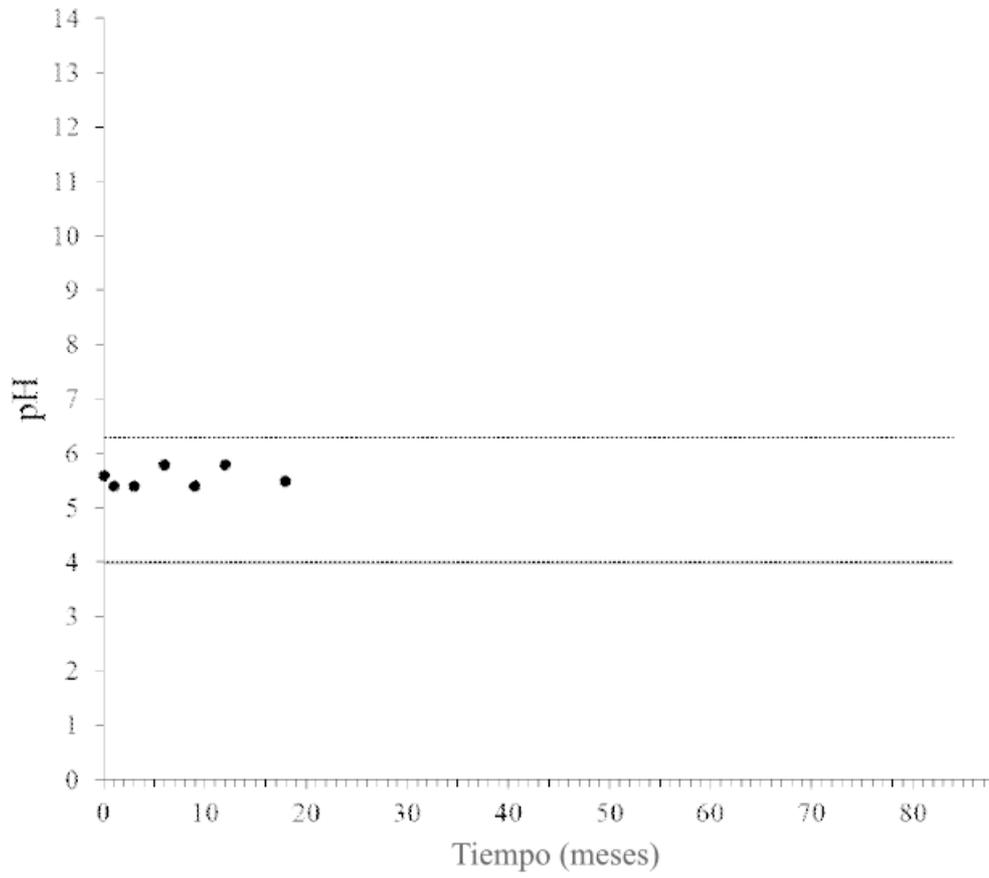


Figura 5