

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 445**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2016** **PCT/US2016/058240**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2018** **WO18075071**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2016** **E 16919355 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.09.2021** **EP 3528818**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2022

73 Titular/es:

CRESCITA THERAPEUTICS INC. (100.0%)
7560 Airport Road, Unit 10
Mississauga, Ontario L4T 4H4, CA

72 Inventor/es:

HULL, WADE;
VO, NGOC TRUC-CHI y
KING-SMITH, DOMINIC

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 905 445 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

Composiciones farmacéuticas

Antecedentes

5 Las composiciones para aplicación tópica pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones cosméticas, afecciones médicas, o en la aplicación de un agente activo para adormecer los tejidos subyacentes. La aplicación tópica puede ser deseable porque puede permitir que un agente activo se aplique directamente en el sitio de interés, evitar la absorción gastrointestinal, evitar el metabolismo de primer paso y permitir la entrega de agentes activos que tienen una vida media biológica relativamente corta y/o una ventana terapéutica estrecha.

10 A pesar de estas ventajas, la formulación de composiciones para la aplicación tópica puede ser un reto debido a la composición estructural de la piel. La piel consta de dos partes principales, a saber: (i) la epidermis (capa más externa) y (ii) la dermis (capa más interna). La capa más externa de la epidermis (estrato córneo) está formada por corneocitos (filamentos de queratina agregados encerrados en una envoltura cornificada) que están rodeados de lípidos extracelulares. Los lípidos se disponen en forma de bicapas laminares múltiples y su disposición puede bloquear la entrada de fármacos aplicados tópicamente en la piel.

15 La administración de un agente activo por vía tópica en la piel o a través de ella puede implicar la reducción de las propiedades de barrera del estrato córneo. Un método para reducir la barrera del estrato córneo incluye la formulación de una composición con potenciadores de la penetración molecular (MPE) o potenciadores de la penetración química. Estos potenciadores pueden alterar las bicapas lipídicas del estrato córneo, permitiendo así que el agente o agentes activos penetren o atraviesen las bicapas lipídicas del estrato córneo.

20 Se han identificado más de 300 sustancias como excipientes para productos farmacéuticos. A pesar de ello, muy pocas de estas sustancias se han incorporado con éxito a las formulaciones comerciales. Muchos excipientes son irritantes para las células de la epidermis, lo que puede limitar tanto la elección como la concentración del excipiente adecuado para la formulación tópica. Otros excipientes pueden tener un impacto negativo en la estabilidad de la formulación, por ejemplo, cambiando el pH de la composición con el tiempo, degradando el componente activo de la formulación, o pueden causar problemas de compatibilidad con otros ingredientes. Estos factores pueden afectar a la eficacia del producto, a su vida útil y a su régimen de administración. Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevas formulaciones tópicas que mejoren la estabilidad y la administración del fármaco.

25 El documento US 2015/297723 A1 divulga formulaciones tópicas y métodos relacionados. En una realización, se proporciona una formulación tópica que incluye al menos un corticosteroide, un primer compuesto y un segundo compuesto. El primer compuesto y el segundo son diferentes y cada uno se selecciona del grupo que consiste en N-lauroil sarcosina, octil sulfato de sodio, laurato de metilo, miristato de isopropilo, ácido oleico, oleato de glicerilo y lauril sulfoacetato de sodio.

En un primer aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica como se establece en las reivindicaciones anteriores.

35 Sumario

La presente divulgación se refiere a las composiciones farmacéuticas y a su uso en métodos de tratamiento de una afección cutánea. La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica según la reivindicación 1 que incluye propionato de halobetasol, un primer compuesto y un segundo compuesto. El primer compuesto y el segundo pueden ser, cada uno por separado, N-lauroil sarcosina, octil sulfato de sodio, laurato de metilo, miristato de isopropilo, ácido oleico u oleato de glicerilo.

El primer compuesto y el segundo compuesto no son iguales. En un ejemplo, el primer compuesto puede ser laurato de metilo y el segundo compuesto puede ser ácido oleico. En otro ejemplo, no según las reivindicaciones,

el primer compuesto puede ser lauril sulfoacetato de sodio y el segundo compuesto puede ser miristato de isopropilo. En otro ejemplo, no según las reivindicaciones,

45 el primer compuesto puede ser lauril sulfoacetato de sodio y el segundo compuesto puede ser ácido oleico. La composición farmacéutica carece de aceite de ricino etoxilado.

En otro ejemplo, una composición para uso en un método de tratamiento de una afección cutánea puede incluir la aplicación de una composición farmacéutica a una superficie de la piel en un sitio de la afección cutánea. La composición farmacéutica incluye propionato de halobetasol, un primer compuesto y un segundo compuesto. El primer compuesto y el segundo pueden ser, cada uno por separado, N-lauroil sarcosina, octil sulfato de sodio, laurato de metilo, miristato de isopropilo, ácido oleico u oleato de glicerilo. El primer compuesto y el segundo no son iguales. En ciertos ejemplos específicos, el primer compuesto puede ser laurato de metilo y el segundo compuesto puede ser ácido oleico. En otro ejemplo, no según las reivindicaciones, el primer compuesto puede ser lauril sulfoacetato de sodio y el segundo compuesto puede ser miristato de isopropilo. En otro ejemplo, no conforme a las reivindicaciones,

el primer compuesto puede ser lauril sulfoacetato de sodio y el segundo compuesto puede ser ácido oleico. La composición farmacéutica carece de aceite de ricino etoxilado.

En otro ejemplo, se presenta una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede incluir propionato de halobetasol, adipato de diisopropilo, hexilenglicol, laurato de metilo y ácido oleico.

5 Breve descripción de los dibujos

A continuación se hará referencia a las realizaciones ejemplares ilustradas, y se utilizará un lenguaje específico para describirlas. No obstante, se entenderá que no se pretende limitar el alcance de la invención.

La FIG. 1 es un gráfico de las puntuaciones del ensayo de vasoconstricción (VCA) para varias realizaciones ejemplares de las formulaciones aquí divulgadas y dos formulaciones comercialmente disponibles (es decir, la crema Ultravate® (Ranbaxy) y la crema de acetónido de triamcinolona (E. Fougera & Co.).

Descripción detallada

Antes de que se divulguen y describan las realizaciones particulares de la presente invención, debe entenderse que esta invención no se limita al proceso y a los materiales particulares divulgados en el presente documento, ya que éstos pueden variar en cierta medida. También debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento se utiliza con el fin de describir las realizaciones particulares y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención se definirá únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

En la presente divulgación, se utilizará la siguiente terminología.

Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un disolvente" incluye la referencia a uno o más disolventes.

Tal y como se utiliza en este documento, "comprende", "que comprende", "que contiene", "que incluye" y "que tiene" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de EE.UU. y pueden significar "incluye", "incluyendo" y similares, y generalmente se interpretan como términos abiertos. Los términos "consistente en" o "que consiste en" son términos cerrados, e incluyen únicamente los componentes, estructuras, pasos o similares que se enumeran específicamente junto con dichos términos, así como lo que está de acuerdo con la ley de patentes de Estados Unidos. "Consta esencialmente de" o "consiste esencialmente en" tienen el significado que generalmente se les atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos. En particular, estos términos son generalmente cerrados, con la excepción de permitir la inclusión de artículos, materiales, componentes, pasos o elementos adicionales, que no afecten materialmente a las características básicas y novedosas o a la función del artículo o artículos utilizados en relación con el mismo. Por ejemplo, los oligoelementos presentes en una composición, pero que no afectan a la naturaleza o a las características de la misma, serían admisibles si están presentes en virtud de la expresión "constituido esencialmente por", aunque no se reciten expresamente en una lista de elementos que siga dicha terminología. Cuando se utiliza un término abierto en la descripción escrita, como "que comprenda" o "que incluya", se entiende que también debe prestarse apoyo directo al lenguaje "que consista esencialmente en", así como al lenguaje "que consista en" como si se indicara explícitamente, y viceversa.

Tal como se utiliza aquí, el término "aceite de ricino etoxilado" se refiere al aceite de ricino polioxil n (n=30 a 40), incluido el aceite de ricino polioxil 35 (también conocido como Cremophor EL).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "formulación comparativa" es una formulación que es composicionalmente idéntica con la excepción de que la cantidad (% en peso) del compuesto identificado se sustituye por la misma cantidad (% en peso) de agua, o viceversa (cuando el agua sustituye al compuesto omitido). Así, por ejemplo, una formulación comparable puede no incluir un "primer compuesto" y un "segundo compuesto" a efectos de comparación, cuando estos ingredientes se sustituyen por el mismo porcentaje en peso de agua.

Los "potenciadores de la penetración molecular multiplexados" (MMPE) descritos en el presente documento incluyen la N-lauroil sarcosina, el octil sulfato de sodio, el laurato de metilo, el miristato de isopropilo, el ácido oleico, el oleato de glicerilo o el lauril sulfoacetato de sodio, y de acuerdo con los ejemplos descritos en el presente documento, normalmente se utilizan en combinación, por ejemplo, dos o más. El uso de un potenciador de la permeabilidad puede incorporarse a una formulación tópica para facilitar la administración de uno o más principios activos, incluido el propionato de halobetasol.

El término "potenciador de la penetración" se utiliza aquí para referirse a un agente que mejora el transporte de moléculas como un agente activo (por ejemplo, el propionato de halobetasol) dentro o a través de la piel. Diversas afecciones pueden producirse en diferentes lugares del cuerpo, ya sea en la piel o por debajo de ella, lo que hace necesario dirigir la administración de los compuestos. Por ejemplo, un tratamiento de la psoriasis puede beneficiarse de la administración de niveles de fármacos terapéuticos en el tejido más profundo. Un "potenciador de la penetración" puede utilizarse para ayudar a la entrega de un agente activo directamente a la piel o al tejido subyacente o indirectamente al lugar de la enfermedad a través de la distribución sistémica. Un potenciador de la penetración puede ser una sustancia pura o puede comprender una mezcla de diferentes entidades químicas. En la presente divulgación,

los términos "potenciador de la penetración", "potenciador de la penetración química", "potenciador de la penetración molecular multiplexado" y "MMPE" pueden utilizarse indistintamente a menos que el contexto indique lo contrario. Como ejemplo, la discusión de un potenciador de la penetración genérico o un potenciador de la penetración de aceite de ricino etoxilado no se refiere específicamente a las composiciones potenciadoras de la penetración de MMPE descritas en el presente documento.

"Piel" se define para incluir la piel humana (intacta, enferma, ulcerada o rota), así como las superficies mucosas que suelen estar al menos parcialmente expuestas al aire, como los labios, la mucosa genital y anal, y la mucosa nasal y oral.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "región de contacto con la piel" se refiere a un área en la que la formulación tópica entra en contacto con la piel.

El término "sujeto", tal como se utiliza aquí, incluye a todos los miembros del reino animal, incluidos los mamíferos, y más típicamente, se refiere a los seres humanos.

El término "administración tópica" se utiliza en su sentido convencional para significar la entrega de una sustancia, como un agente terapéuticamente activo, en la piel o en una región localizada del cuerpo. La administración tópica de un fármaco puede aplicarse a menudo de forma ventajosa, por ejemplo, en el tratamiento de diversos trastornos o afecciones cutáneas.

Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos "formulación tópica" o "composición farmacéutica" pueden utilizarse indistintamente y se refieren a una formulación que puede aplicarse a la piel o a una mucosa. Las formulaciones tópicas pueden, por ejemplo, utilizarse para conferir beneficios terapéuticos a un paciente o beneficios cosméticos a un consumidor. Las formulaciones tópicas pueden utilizarse tanto para la administración tópica como transdérmica de sustancias.

Tal y como se utiliza aquí, el término "transdérmico" significa en el sentido más amplio dentro o a través de la piel. Además, los términos "transdérmico" y "percutáneo" se utilizan indistintamente en esta especificación.

El término "administración transdérmica" se utiliza para referirse a la administración a través de la piel. La administración transdérmica suele aplicarse cuando se desea la administración sistémica de un activo, aunque también puede ser útil para administrar un activo en los tejidos subyacentes a la piel con una absorción sistémica mínima (es decir, una administración localizada).

El término "tratar" o "tratamiento", tal como se utiliza aquí y como se entiende, incluye un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, entre otros, el alivio o la mejora de uno o más síntomas o afecciones, la disminución de la extensión de la enfermedad, la estabilización (es decir, el no empeoramiento) del estado de la enfermedad, el retraso o la ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad, la disminución de la reaparición de la enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. Además de ser útiles como métodos de tratamiento, los métodos aquí descritos pueden ser útiles para la prevención o profilaxis de enfermedades.

El término "agua" como ingrediente en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación puede referirse a agua farmacéuticamente aceptable.

Tal y como se utiliza en este documento, el término "aproximadamente" se utiliza para proporcionar flexibilidad a un punto final del rango numérico, estableciendo que un valor dado puede estar "un poco por encima" o "un poco por debajo" del punto final. El grado de flexibilidad de este término puede ser dictado por la variable particular y estaría dentro del conocimiento de los expertos en la materia para determinar basado en la experiencia y la descripción asociada aquí. Por ejemplo, el grado de flexibilidad puede estar dentro de un $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, o $\pm 0,05\%$, del valor numérico.

Tal como se utiliza en el presente documento, una pluralidad de agentes activos y/o compuestos puede presentarse en una lista común por conveniencia. Sin embargo, estas listas deben interpretarse como si cada miembro de la lista se identificara individualmente como un miembro separado y único. Por lo tanto, ningún miembro individual de dicha lista debe ser interpretado como un equivalente de *facto* de cualquier otro miembro de la misma lista basándose únicamente en su presentación en un grupo común sin indicaciones en contrario.

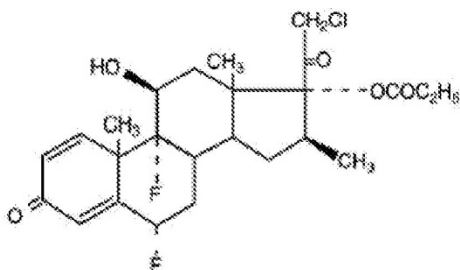
Las concentraciones, las cantidades y otros datos numéricos pueden expresarse o presentarse aquí en un formato de rango. Debe entenderse que dicho formato de rango se utiliza simplemente por conveniencia y brevedad y, por lo tanto, debe interpretarse de manera flexible para incluir no sólo los valores numéricos explícitamente recitados como los límites del rango, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subrangos abarcados dentro de ese rango como si cada valor numérico y subrango se recitara explícitamente. A modo de ilustración, un rango numérico de "aproximadamente 0,01 mm a 2,0 mm" debe interpretarse de manera que incluya no sólo los valores explícitamente recitados de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 2,0 mm, sino que también incluya valores individuales y sub-rangos dentro del rango indicado. Por lo tanto, se incluyen en este rango numérico valores individuales como 0,5 mm, 0,7 mm y 1,5 mm, y subrangos como de 0,5 mm a 1,7 mm, 0,7 mm a 1,5 mm y de 1,0 mm

a 1,5 mm, etc. Además, esta interpretación debería aplicarse independientemente de la amplitud de la gama o de las características que se describan. Además, se observa que todos los porcentajes están en peso, a menos que se especifique lo contrario.

En otro ejemplo, una composición para uso en un método de tratamiento de una afección cutánea puede incluir la aplicación de una composición farmacéutica a una superficie de la piel en un sitio de la afección cutánea. La composición farmacéutica incluye propionato de halobetasol, un primer compuesto y un segundo compuesto. El primer compuesto y el segundo pueden ser, cada uno por separado, N-lauroil sarcosina, octil sulfato de sodio, laurato de metilo, miristato de isopropilo, ácido oleico u oleato de glicerilo. En ciertos ejemplos específicos, el primer compuesto puede ser laurato de metilo y el segundo compuesto puede ser ácido oleico. En otro ejemplo, no según las reivindicaciones, el primer compuesto puede ser lauril sulfoacetato de sodio y el segundo compuesto puede ser miristato de isopropilo. En otro ejemplo, no conforme a las reivindicaciones, el primer compuesto puede ser lauril sulfoacetato de sodio y el segundo compuesto puede ser ácido oleico. La composición farmacéutica carece de aceite de ricino etoxilado.

En otro ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir propionato de halobetasol, adipato de diisopropilo, hexilenglicol, laurato de metilo y ácido oleico. La composición farmacéutica puede incluir además alcohol isopropílico, agua y tampones. Ejemplos no limitantes de tampones incluyen el ácido cítrico (anhidro) y el citrato de sodio, dihidrato.

Volviendo ahora al agente activo, el agente activo puede ser cualquiera de los agentes activos identificados en la patenete de EE.UU. N° 8.343.962 y la publicación de EE.UU. N° 2015/0297723. Según las reivindicaciones, el agente activo es el propionato de halobetasol. El propionato de halobetasol es un agente activo que puede utilizarse para tratar diversas afecciones cutáneas. Este agente activo está clasificado como corticosteroide y tiene la fórmula molecular $C_{25}H_{31}ClF_2O_5$. La estructura química del propionato de halobetasol se muestra en la formulación I, como sigue:



Formulación I

Los corticosteroides tópicos pueden inducir una vasoconstricción cuando se aplican a la superficie de la piel. La vasoconstricción inducida puede utilizarse para medir la potencia de los corticosteroides tópicos, por ejemplo, midiendo los cambios de color en la piel, ya sea visualmente o mecánicamente mediante un cromómetro. La potencia de una formulación de corticosteroides tópicos depende en general de muchos factores, como la identidad del principio activo, la concentración del mismo y los excipientes incorporados a la formulación. En algunos ejemplos, los corticosteroides pueden clasificarse según su potencia y el grado de vasoconstricción que provocan. El propionato de halobetasol está clasificado en la categoría de mayor potencia de los corticosteroides.

En un ejemplo, el propionato de halobetasol en la composición farmacéutica puede variar entre un 0,01% en peso y un 10% en peso. En otro ejemplo, el propionato de halobetasol puede estar presente desde aproximadamente 0,01 % en peso hasta aproximadamente 5 % en peso. En otro ejemplo, el propionato de halobetasol puede estar presente desde aproximadamente 0,01 % en peso hasta aproximadamente 2 % en peso. En otro ejemplo, el propionato de halobetasol puede variar entre aproximadamente 0,025 % en peso y aproximadamente 1 % en peso. En un ejemplo, el propionato de halobetasol puede estar presente en aproximadamente 0,05% en peso.

La composición farmacéutica carece de aceite de ricino etoxilado. El aceite de ricino etoxilado, como el aceite de ricino polioxil 35, es un tensioactivo no iónico. El aceite de ricino etoxilado puede incorporarse generalmente a las composiciones como agente emulsionante o solubilizante y se sabe que mejora la solubilización de los fármacos lipofílicos en formulaciones orales, tópicos, parenterales y cosméticas. Típicamente, se sabe que el aceite de ricino etoxilado actúa como un potenciador de la penetración hidrofílica, por lo que resulta sorprendente que su inclusión en ciertas formulaciones descritas en el presente documento haya dificultado sus propiedades de potencia tópica.

La composición carece por completo de aceite de ricino etoxilado. Estas concentraciones de aceite de ricino etoxilado, incluso las formulaciones sin aceite de ricino etoxilado, proporcionan una potencia y un suministro de fármacos aceptables. Sorprendentemente, ciertas propiedades de permeación conocidas típicamente proporcionadas por el aceite de ricino etoxilado, las formulaciones que incluyeron concentraciones más altas de aceite de ricino etoxilado, por ejemplo, 5 % en peso como se evaluó aquí, no exhibieron una vasoconstricción adecuada y no permitieron la entrega efectiva del propionato de halobetasol. Incluso sin aceite de ricino etoxilado, las composiciones farmacéuticas aquí descritas pueden prepararse con perfiles superiores de vasoconstricción y administración.

Volviendo a los potenciadores de permeación, o más específicamente, a los MMPE descritos en el presente documento, estos compuestos pueden incluirse en la composición farmacéutica en varias combinaciones de: N-lauroil sarcosina, octil sulfato de sodio, laurato de metilo, miristato de isopropilo, ácido oleico u oleato de glicerilo. Estos compuestos pueden describirse en el presente documento como un "primer compuesto" y un "segundo compuesto", y pueden incluir también compuestos adicionales. En un ejemplo, la combinación del primer compuesto y el segundo puede variar entre un 0,25 % en peso y un 5 % en peso. En otro ejemplo, la combinación del primer compuesto y el segundo puede variar entre el 0,5 % en peso y el 3 % en peso aproximadamente. En otro ejemplo, la combinación del primer compuesto y el segundo compuesto puede variar entre el 0,5 % en peso y el 1 % en peso aproximadamente. Cada compuesto (del primero y del segundo) puede estar presente individualmente en una proporción de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 5 % en peso, o de aproximadamente 0,05 % en peso a aproximadamente 2 % en peso, o de aproximadamente 0,08 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, por ejemplo.

En un ejemplo, el primer compuesto y el segundo compuesto pueden estar presentes en la composición farmacéutica en una proporción en peso de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 15:1. En un ejemplo, el primer compuesto y el segundo pueden estar presentes en la composición farmacéutica de 1:1 a 10:1. En otro ejemplo, el primer compuesto y el segundo pueden estar presentes en la composición farmacéutica en una proporción en peso de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 9:1. En otro ejemplo, el primer compuesto y el segundo pueden estar presentes en la composición farmacéutica en una proporción en peso de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 8:1; de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 7:1; de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 6:1; de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 5:1; o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 4:1; o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1; o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1, o de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 10:1, o en una proporción de aproximadamente 1:1.

En un ejemplo de composición farmacéutica, el primer compuesto puede ser laurato de metilo y el segundo compuesto puede ser ácido oleico. Las formulaciones que tienen la combinación de laurato de metilo, ácido oleico y aceite de ricino etoxilado al 5% sorprendentemente fallaron durante las pruebas de VCA de los ejemplos aquí expuestos. Lo mismo ocurrió con otras formulaciones similares probadas, como las que se describen a continuación, por ejemplo. Así, se descubrió que la ausencia de aceite de ricino etoxilado (o la inclusión de cantidades limitadas) proporcionaba mejores resultados que las formulaciones con concentraciones típicas de aceite de ricino etoxilado, por ejemplo, 5 % en peso o más.

En un ejemplo, el laurato de metilo y el ácido oleico pueden estar presentes en una proporción en peso de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En otro ejemplo, el laurato de metilo y el ácido oleico pueden estar presentes en una proporción en peso de aproximadamente 1:1. También se pueden utilizar proporciones fuera de este rango siempre que proporcionen la penetración del agente activo a niveles terapéuticamente eficaces. Como se ha mencionado, en un ejemplo, la composición farmacéutica que incluye el laurato de metilo y el ácido oleico excluye el aceite de ricino etoxilado. En un ejemplo, una composición que comprende laurato de metilo y ácido oleico carece de lauril sulfoacetato de sodio.

Otros ejemplos del primer compuesto y del segundo compuesto en la composición farmacéutica pueden incluir (en cualquier orden): laurato de metilo y miristato de isopropilo; laurato de metilo y ácido oleico; laurato de metilo y oleato de glicerilo; miristato de isopropilo y ácido oleico; miristato de isopropilo y oleato de glicerol; ácido oleico y oleato de glicerol; por ejemplo. En particular, la divulgación de los emparejamientos del "primer compuesto" y del "segundo compuesto" puede ser intercambiable en lo que respecta a las relaciones de peso divulgadas en el presente documento, a menos que se describan específicamente en un ejemplo. Así, el compuesto que figura como "primer compuesto" en un emparejamiento general puede ser el "segundo compuesto" y el compuesto que figura como "segundo compuesto" en un emparejamiento general puede ser el "primer compuesto" con respecto a la divulgación de la relación de peso descrita en el presente documento.

En algunos ejemplos, la composición farmacéutica puede incluir un tercer compuesto. El tercer compuesto puede ser N-lauroil sarcosina, octil sulfato de sodio, laurato de metilo, miristato de isopropilo, ácido oleico, oleato de glicerilo o lauril sulfoacetato de sodio. El tercer compuesto no es el mismo que el primer compuesto y el segundo.

Las composiciones farmacéuticas aquí descritas pueden formularse con excipientes adicionales. Por ejemplo, las formulaciones pueden contener disolventes como alcohol isopropílico, adipato de di-isopropilo, hexilenglicol y/o agua, así como tampones, como tampones de ácido cítrico y citrato de sodio, dihidrato.

Sin estar limitado por la teoría, se cree que las combinaciones de ingredientes en su conjunto, en algunas formulaciones, pueden impartir propiedades superiores relacionadas con la estabilidad y/o las pruebas de VCA. En una realización, la composición farmacéutica puede demostrar una estabilidad mejorada. En otra realización, la composición farmacéutica puede demostrar una potencia superior según el ensayo de vasoconstricción (VCA). En otra realización, la composición farmacéutica puede demostrar una estabilidad mejorada y una potencia superior según las pruebas de VCA.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden tener una mayor potencia del agente activo, como el propionato de halobetasol, en la piel o a través de ella cuando se comparan con una formulación

comparativa sin el primer y el segundo compuesto (los MMPE) y con un porcentaje en peso equivalente de agua en sustitución de los MMPE. El aumento de la penetración del propionato de halobetasol, en algunos ejemplos, puede ser de al menos el 5%, al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 100%, al menos el 250%, al menos 500%, al menos 750%, al menos 1.000%, al menos 1250%, al menos 1.500%, al menos 2.000%, al menos 3.000%, al menos 4000% o incluso al menos 8.000% mayor que la penetración de la formulación comparativa en un periodo de tiempo determinado durante la aplicación, por ejemplo por ejemplo, 4 horas, 24 horas, etc. Este aumento de la penetración también puede conducir a una reducción de la concentración total de otros ingredientes que pueden ser potenciales irritantes de la piel en una formulación. En algunas realizaciones, también se ha encontrado que la presencia de los MMPE no afecta negativamente a la estabilidad del ingrediente activo en la formulación y/o a la estabilidad física de la misma.

La incorporación del primer compuesto y de los segundos compuestos en las composiciones farmacéuticas también puede mejorar la estabilidad física y/o química de las mismas. En general, los largos periodos de almacenamiento pueden provocar una degradación activa, cambios en el pH y en la viscosidad. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas aquí presentadas pueden presentar una estabilidad química y/o física mejorada cuando se almacenan, cuando se comparan con una formulación comparativa sin el primer compuesto y el segundo compuesto y con una cantidad equivalente de agua añadida en lugar del primer compuesto y el segundo compuesto.

En un ejemplo, la composición farmacéutica puede ser química y/o físicamente estable durante 9 meses cuando se almacena a 25°C. En otro ejemplo, la composición farmacéutica puede ser química y/o físicamente estable durante 6 meses cuando se almacena a 25°C. En otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden ser química y/o físicamente estables durante 12 meses cuando se almacenan a 25°C. En otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden ser química y/o físicamente estables durante 15 meses, 18 meses, 21 meses, o incluso 24 meses, cuando se almacenan a 25°C.

En otro ejemplo, la composición farmacéutica puede ser química y/o físicamente estable durante 3 meses cuando se almacena a 40°C. En otro ejemplo, la composición farmacéutica puede ser química y/o físicamente estable durante 6 meses cuando se almacena a 40°C. En otro ejemplo, la composición farmacéutica puede ser química y/o físicamente estable durante 9 meses cuando se almacena a 40°C.

En algunos ejemplos, la formulación tiene un perfil químico mejorado en relación con los productos de degradación, es decir, menos productos de degradación. Los tiempos de retención relativos específicos (RRT) pueden utilizarse para cuantificar este perfil mejorado. Algunas preparaciones pueden utilizarse como referencia para evaluar si hay una mejora en el RRT. Por ejemplo, el RRT puede correlacionarse con los productos de degradación del propionato de halobetasol (u otros compuestos). El tiempo de retención relativo puede ser esencialmente una expresión del tiempo de retención de una muestra en una columna de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en relación con más soluciones estándar que llevan el mismo compuesto de interés. La magnitud (tamaño) del pico de un RRT específica se relaciona con la cantidad del producto de degradación presente en la muestra de ensayo. La presencia de menos productos de degradación puede asociarse a una mayor estabilidad química. Así, un cambio en el tamaño de un pico se correlaciona con la cantidad de un producto de degradación específico relacionado con el compuesto. De acuerdo con la presente divulgación, el tiempo de retención relativo de un producto de degradación relacionado con el propionato de halobetasol puede medirse a 0,76-0,77 de RRT, por ejemplo.

En un ejemplo, el producto de degradación observado en un tiempo de retención relativo específico del propionato de halobetasol no se detecta (N/D) en la formulación farmacéutica, esto puede indicar que el producto está libre del producto de degradación del propionato de halobetasol. En otro ejemplo, no se observa ningún producto de degradación en un tiempo de retención relativo específico de 0,76-0,77 para el propionato de halobetasol tras 3 meses, 6 meses o 9 meses de condiciones de almacenamiento prolongado. En otro ejemplo, el nivel de un producto de degradación observado en un tiempo de retención relativo específico del propionato de halobetasol en la composición farmacéutica es menor en al menos cada uno de los siguientes: 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% (en comparación con el nivel de un producto de degradación observado en el mismo tiempo de retención relativo específico del propionato de halobetasol en una formulación comparable). El nivel del producto de degradación puede probarse a aproximadamente 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 21 meses o incluso 24 meses en condiciones aceleradas o a largo plazo. La formulación comparable puede ser una composición que no incorpore el primer compuesto y el segundo. Alternativamente, la formulación comparable puede ser una composición que incluya un primer compuesto y un segundo compuesto diferentes a una composición que incluya laurato de metilo y ácido oleico como primer compuesto y segundo compuesto. Las mejoras en la estabilidad química y/o física también pueden manifestarse como mejoras en el pH y la viscosidad de las formulaciones. En algunos ejemplos, el pH de la formulación puede ser estable durante al menos unos 3 meses, unos 6 meses, unos 9 meses, unos 12 meses, unos 15 meses, unos 18 meses, unos 21 meses o incluso unos 24 meses.

En otros ejemplos, la estabilidad física y/o química mejorada de la composición farmacéutica puede conducir a una mayor vida útil comercial. En un ejemplo, la composición farmacéutica puede tener una vida útil aumentada de unos 3 meses, unos 6 meses, unos 9 meses o unos 12 meses cuando se compara con una formulación desprovista del primer compuesto y del segundo compuesto almacenada en las mismas condiciones. En otro ejemplo, la vida útil de

la composición farmacéutica puede ser de al menos unos 27 meses, al menos unos 30 meses, al menos unos 33 meses o al menos unos 36 meses.

En algunos ejemplos, la composición farmacéutica puede incluir componentes adicionales. Los ejemplos de compuestos adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas pueden incluir agua, agentes espesantes, polímeros gelificantes y/o solidificantes, excipientes emolientes/surfactantes, ésteres de ácidos grasos, parabenos, disolventes, tampones y/o similares.

En una realización, la formulación tópica puede incluir agua, y en algunos casos, el agua puede ser el ingrediente que está presente en la mayor concentración individual. En un ejemplo, el agua puede variar entre un 30 % en peso y un 60 % en peso. En otro ejemplo, el agua puede variar entre un 40 % en peso y un 55 % en peso. En algunos ejemplos, el agua puede ser desionizada, purificada, filtrada y/o de grado farmacéutico.

En otro ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir un disolvente. En un ejemplo, el disolvente puede seleccionarse entre el alcohol isopropílico, el adipato de di-isopropilo, el hexilenglicol, el éter monoetílico de hexilenglicol, el agua o una combinación de los mismos. En otro ejemplo, el disolvente puede ser adipato de di-isopropilo, hexilenglicol y agua. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir alcohol isopropílico. En un ejemplo, el alcohol isopropílico puede estar presente en la formulación entre aproximadamente 1 % en peso y aproximadamente 45 % en peso. En otro ejemplo, el alcohol isopropílico puede estar presente desde un 20 % en peso hasta un 40 % en peso. En otro ejemplo, el alcohol isopropílico puede estar presente entre un 30 % y un 40 % en peso. En un ejemplo, el alcohol isopropílico puede estar presente en un 35 % en peso aproximadamente. Además, la formulación tópica puede incluir adipato de di-isopropilo y/o hexilenglicol. En un ejemplo, el adipato de di-isopropilo puede estar presente en la formulación entre aproximadamente 1 % en peso y aproximadamente 10 % en peso. En otro ejemplo, el adipato de di-isopropilo puede estar presente entre un 2 y un 5 % en peso. En un ejemplo, el hexilenglicol puede estar presente en la formulación entre aproximadamente 1 % en peso y aproximadamente 15 % en peso. En otro ejemplo, el hexilenglicol puede estar presente desde un 5 % en peso hasta un 10 % en peso. En algunos ejemplos, los disolventes (incluida el agua) pueden estar presentes colectivamente en la composición desde aproximadamente el 50 % en peso hasta aproximadamente el 99 % en peso. En otro ejemplo, los disolventes (incluyendo el agua) pueden ser colectivamente superiores a aproximadamente el 75 % en peso de la composición.

En algunos ejemplos, la composición puede incluir además un tampón. En un ejemplo, el tampón puede seleccionarse del grupo formado por el ácido cítrico, el citrato de sodio (incluido el citrato de sodio dihidratado) o una combinación de ellos. En un ejemplo, la composición puede incluir ácido cítrico y el ácido cítrico puede estar presente desde aproximadamente 0,01 % en peso hasta aproximadamente 2 % en peso. En otro ejemplo, el ácido cítrico puede estar presente desde aproximadamente 0,05 % en peso hasta aproximadamente 1 % en peso. En un ejemplo, la composición puede incluir citrato de sodio y el citrato de sodio puede estar presente desde aproximadamente 0,01 % en peso hasta aproximadamente 2 % en peso. En otro ejemplo, el citrato de sodio puede estar presente desde aproximadamente 0,05 % en peso hasta aproximadamente 1 % en peso. En un ejemplo, los tampones en la composición pueden comprender colectivamente desde aproximadamente 0,01 % en peso hasta aproximadamente 1 % en peso de la composición. En otro ejemplo, los tampones pueden comprender colectivamente desde aproximadamente 0,01 % en peso hasta aproximadamente 0,5 % en peso de la composición.

En un ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir propionato de halobetasol, adipato de diisopropilo, hexilenglicol, laurato de metilo y ácido oleico. Estos componentes pueden ser los descritos anteriormente. En un ejemplo más específico, una composición farmacéutica que tiene estos componentes puede no tener ningún producto de degradación observado en un tiempo de retención relativo de 0,76 a 0,77 para el propionato de halobetasol cuando se prueba después de unos 3 meses, unos 6 meses o unos 9 meses de almacenamiento prolongado. En un ejemplo, una composición farmacéutica que tenga estos componentes puede tener una puntuación media resultante de las pruebas de vasoconstricción (VCA) de al menos 2. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir además componentes adicionales. En un ejemplo, los componentes adicionales pueden ser alcohol isopropílico, agua o una combinación de ellos. En otro ejemplo, los componentes adicionales pueden incluir amortiguadores, como se ha identificado anteriormente. Cualquiera de los componentes de la composición puede ser el descrito anteriormente.

Cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede incluir otros vehículos o excipientes adecuados que pueden ser utilizados en las composiciones farmacéuticas aquí discutidas son conocidos en la técnica y pueden incluir, pero no se limitan a, solubilizantes tales como alcoholes de cadena recta y ramificada de C₂ a C₈, dioles y trioles, humectantes y humectantes tales como glicerina, aminoácidos y derivados de aminoácidos, poli-aminoácidos y derivados, ácidos carboxílicos de pirrolidona y sus sales y derivados, tensioactivos como laureth sulfato de sodio, monolaurato de sorbitán, emulsionantes como alcohol cetílico, alcohol estearílico, espesantes como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y polímeros acrílicos.

En algunos ejemplos, la composición farmacéutica puede estar desprovista de activos adicionales (por ejemplo, formulación de un solo activo) o, alternativamente, puede incluir un segundo agente activo. En un ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir uno o más agentes activos adicionales seleccionados entre retinoides (por ejemplo, tretinoína, adapaleno, tazaroteno, entre otros), vitaminas, vitamina D, análogos de vitaminas, inhibidores de

JAK, inhibidores de quinasas, inhibidores de fosfodiesterasa, alquitrán de hulla y extractos de alquitrán de hulla, queratolíticos y combinaciones de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir uno o más activos para el cuidado de la piel. "Activos para el cuidado de la piel" significa todos los compuestos o sustancias conocidos en la actualidad o que se haya demostrado posteriormente que aportan beneficios cuando se aplican a la piel y todos los compuestos que se han reivindicado o se reivindicarán en el futuro para que aporten beneficios cuando se apliquen a la piel. Los activos para el cuidado de la piel pueden proporcionar beneficios, o pretendidos beneficios, en áreas como una o más de las de eliminación o reducción de arrugas, reafirmación de la piel, exfoliación de la piel, aclaración de la piel, tratamiento de la caspa, tratamiento del acné, acondicionamiento de la piel, desarrollo de bronceados y bronceados artificiales, mejora del contenido de humedad de la piel, mejora de las propiedades de barrera de la piel, control del sudor, antienviejecimiento, reducción o evitación de la irritación y reducción o evitación de la inflamación. Los ejemplos de activos para el cuidado de la piel pueden incluir moléculas como péptidos, proteínas, oligonucleótidos, fullerenos, así como pequeñas moléculas. Los activos para el cuidado de la piel pueden ser inhibidores de proteasas y/o enzimas, anticoenzimas, agentes quelantes, anticuerpos, antimicrobianos, humectantes, vitaminas, protectores de la piel, antioxidantes y/o agentes calmantes de la piel, extractos de plantas y similares. Algunos ejemplos de activos para el cuidado de la piel pueden ser, entre otros, la vitamina C, la vitamina E (alfa tocoferol), los retinoides, los derivados de la soja (por ejemplo, las isoflavonas), los polifenoles del té verde, los alfa-hidroxiácidos (por ejemplo, los ácidos glicólico y láctico), los beta-hidroxiácidos (por ejemplo, el ácido salicílico).p. ej., el ácido salicílico), los polihidroxiácidos, el ácido alfa lipoico, el aceite de cáñamo (glicéridos), la niacinamida, el dimetilaminoetanol, la coenzima Q10, la kinetina (hormona de crecimiento vegetal), la dimetilsulfona y la toxina botulínica.

Las composiciones farmacéuticas aquí presentes pueden formularse como líquidos, soluciones, emulsiones, cremas, lociones, suspensiones, triturados, geles, jaleas, espumas, pastas, aerosoles, ungüentos, champús, adhesivos, parches tradicionales o similares. En un ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como un spray tópico. En un ejemplo, el spray tópico puede ser un spray líquido no espumable. En otro ejemplo, la formulación puede ser espumable. En un ejemplo, una formulación espumable puede incluir un reforzador de espuma. En otro ejemplo, la formulación no es una espuma. En otra realización, la formulación es una solución desprovista de agentes espumantes o potenciadores de la espuma.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden utilizarse para tratar diversas afecciones cutáneas. En un ejemplo, la afección cutánea puede ser dermatitis, quemaduras solares, dermatitis en placas, eczema, alergia, erupción cutánea, psoriasis o psoriasis en placas. En otro ejemplo, la afección cutánea puede ser una dermatitis en placas, un eczema, una alergia, una erupción cutánea, una psoriasis o una psoriasis en placas. En otro ejemplo, la enfermedad cutánea puede ser la psoriasis en placas. En otro ejemplo, la afección cutánea puede ser una quemadura solar. En algunos ejemplos, el tratamiento puede ser profiláctico.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como un aerosol tópico y el paso de aplicar la composición farmacéutica puede incluir rociar la composición farmacéutica sobre la superficie de la piel de un sujeto. En otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una espuma y el paso de aplicar la composición farmacéutica puede incluir la extensión de la composición farmacéutica sobre la superficie de la piel de un sujeto.

Las composiciones farmacéuticas pueden aplicarse a la piel de un sujeto y la potencia puede evaluarse mediante un ensayo de vasoconstricción (VCA). La evaluación visual del blanqueo de la piel es la herramienta de medición estándar empleada en el ensayo de vasoconstricción (VCA). En general, el ensayo vasoconstrictor puede considerarse una de las pruebas sustitutivas más utilizadas para evaluar la potencia de los corticosteroides tópicos, y se ha demostrado que se correlaciona razonablemente bien con la eficacia clínica de las formulaciones de corticosteroides, aunque no es el mecanismo por el que se obtiene la eficacia (es decir, la eficacia está en función de las propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras o antimitóticas del fármaco). Los resultados del VCA se han utilizado para a) clasificar los corticosteroides tópicos en siete clases de potencia (Clase I a VII) y b) identificar y optimizar nuevas formulaciones para el desarrollo clínico.

La principal variable de eficacia para las pruebas de VCA es la cantidad de blanqueo de la piel evaluada visualmente aproximadamente 18 (± 1) horas después de las aplicaciones del artículo de prueba. Esta evaluación se realiza normalmente con el sujeto de pie con los antebrazos extendidos uno al lado del otro, ligeramente por encima del nivel de la cadera, con las superficies ventrales dirigidas hacia delante y ligeramente hacia arriba, hacia el evaluador. La evaluación se realiza en condiciones de iluminación estándar de la clínica.

El evaluador evalúa los sitios de prueba y reporta un puntaje entero para cada sitio de prueba usando la siguiente escala:

0 = No hay blanqueo; no hay cambios en la zona circundante

1 = Blanqueo leve; contorno leve o indistinto en el lugar de aplicación

2 = Blanqueo moderado; contorno perceptible en el lugar de aplicación

3 = Blanqueo marcado; contorno claro en el lugar de aplicación

Cada sujeto recibe una puntuación en la escala de cuatro puntos (0-3) para cada una de las formulaciones de prueba y los resultados individuales para cada formulación se suman para obtener una puntuación "SUMA" del VCA para cada formulación. La puntuación "SUMA" del VCA se divide entonces por el número de sujetos para obtener una puntuación "MEDIA" del VCA para cada formulación. La puntuación "SUMA" del VCA y la puntuación "MEDIA" del VCA estarán en el rango de 0-3, siendo 0 la puntuación más baja posible (ningún efecto visible) y 3 la puntuación máxima posible (el mayor efecto posible).

El propionato de halobetasol ha sido clasificado como un corticosteroide de potencia súper alta (superior), mientras que el acetónido de triamcinolona es un corticosteroide que ha sido clasificado como de potencia intermedia. La crema Ultravate® (Ranbaxy) contiene 0,05% de propionato de halobetasol. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden aplicarse a la piel de un sujeto y la potencia se evalúa mediante un ensayo de vasoconstricción (VCA). En otra realización, la puntuación media resultante de las pruebas de VCA de la composición farmacéutica de la presente invención puede ser superior a 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7 o 2,8. En otra realización, la puntuación media resultante del ensayo de VCA de la composición farmacéutica de la presente invención puede ser igual a la puntuación media resultante del ensayo de una formulación comparativa. En otra realización, la puntuación media resultante del ensayo de VCA de la composición farmacéutica de la presente invención puede ser mayor que la puntuación media resultante del ensayo de VCA de una formulación comparativa. En una realización, la formulación comparativa puede ser la crema Ultravate® (Ranbaxy) que contiene 0,05% de propionato de halobetasol. En otra realización, la formulación comparativa puede ser una formulación que contenga crema de acetónido de triamcinolona al 0,5% (E. Fougera & Co.).

Las realizaciones de la presente divulgación se describirán con referencia a los siguientes Ejemplos, que se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no deben utilizarse para limitar el alcance o interpretar la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Estudios de vasoconstricción (VCA)

Se prepararon varias formulaciones para establecer varias combinaciones de disolventes para las propiedades de vasoconstricción para la composición farmacéutica descrita aquí. Las formulaciones incluían un agente activo, junto con varias combinaciones de disolventes, potenciadores de la penetración y tampones, como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1: Formulaciones para las pruebas de VCA (las muestras no son conforme a las reivindicaciones)

Ingrediente (p/p)	C1	C2	C3	C4	C5	Vehículo I
Propionato de halobetasol	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	-
Alcohol isopropílico	35	35	35	35	35	35
Adipato de di-isopropilo	3	3	3	3	3	3
Hexilenglicol	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Ácido cítrico anhidro	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Citrato de sodio, dihidrato	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Agua purificada	47,79	47,79	47,29	47,29	47,29	44,84
Aceite de ricino polioxil 35	5	5	5	5	5	5
Laurato de metilo	0,5	0,5	-	-	-	0,5
Miristato de isopropilo	-	-	1	-	-	1
Ácido oleico	1	-	-	1	-	1
Oleato de glicerilo	-	-	-	-	1	1

Ingrediente (p/p)	C1	C2	C3	C4	C5	Vehículo I
Lauril sulfoacetato de sodio	-	1	1	1	1	1
Total	100	100	100	100	100	100

Se prepararon lotes de las formulaciones de la Tabla 1 utilizando un mezclador de laboratorio. La fase orgánica (alcohol isopropílico, adipato di-isopropílico, hexilenglicol) se preparó en el recipiente mezclador. Se preparó una fase acuosa (agua purificada, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio dihidratado y, en su caso, lauril sulfoacetato de sodio) en un recipiente separado y se añadió a la fase orgánica. Por último, se preparó la fase oleosa que contiene aceite de ricino polioxilo 35 y, en su caso, laurato de metilo, miristato de isopropilo, ácido oleico y/o oleato de glicerilo, y se incorporó a las formulaciones. La composición se mezcló suavemente con un mezclador para asegurar la disolución completa después de cada adición. Las formulaciones se envasaron en frascos de vidrio ámbar de 60mL y se taparon con un forro de politetrafluoroetileno.

Además de las formulaciones de la Tabla 1 anterior, también se probaron los valores de vasoconstricción (VCA) de las formulaciones disponibles en el mercado (es decir, crema Ultravate® (Ranbaxy) y crema de acetónido de triamcinolona, 0,5% (E. Fougera & Co.)). La crema Ultravate® contiene 0,05% de propionato de halobetasol y, por tanto, contiene el mismo activo a la misma concentración que las formulaciones de la tabla 1. El propionato de halobetasol se clasifica como un corticosteroide de potencia superalta, mientras que el acetónido de triamcinolona es un corticosteroide de potencia intermedia.

Más específicamente, para probar las propiedades de vasoconstricción de estas formulaciones y las composiciones comparables, cuarenta sujetos (16 hombres/24 mujeres) aplicaron la formulación durante un período de 16 horas. Las pruebas de vasoconstricción se analizaron de acuerdo con el siguiente protocolo. En el primer día, se identificaron ocho sitios de prueba de ~1 cm² en los antebrazos ventrales del sujeto (4 sitios de prueba en cada antebrazo). Se aplicó una única aplicación de aproximadamente 10 mg de cada artículo de prueba en el lugar de la prueba designado de acuerdo con un código de aleatorización generado por ordenador, cegando así al evaluador a la secuencia de aplicación. Se evaluaron cinco nuevas soluciones de HBP (identificadas anteriormente como C1-C5), formulaciones al 0,05%, así como los dos productos de referencia, y el vehículo I. Todos los tratamientos se aplicaron a última hora de la tarde (por ejemplo, aproximadamente a las 16:00 horas) del día 1; a continuación, se protegieron los puntos de prueba de cada brazo con un protector perforado elevado, fijando los protectores a los brazos con una cinta no oclusiva, y se citó a los sujetos para el seguimiento al día siguiente. Se indicó a los sujetos que mantuvieran las zonas de prueba secas durante 16 horas después de la aplicación del artículo de prueba, y luego se les indicó que se quitaran los protectores y se lavaran suavemente las zonas de prueba con agua y jabón suave.

Los sujetos fueron programados para el seguimiento de manera que la visita a la clínica fuera dos horas después de la remoción de los protectores y el lavado (es decir, 18 horas después de las aplicaciones del artículo de prueba o a las 10:00 am basado en una hora de aplicación a las 4:00 pm del Día 1). En la clínica, un evaluador experimentado realizó la evaluación visual de la vasoconstricción (blanqueo de la piel) basándose en una escala de cuatro puntos (0-3). La seguridad fue de eventos adversos (EA) locales y sistémicos.

Durante las pruebas, ninguno de los sujetos tuvo una dermatitis activa, incluyendo quemaduras solares. Los sujetos no habían utilizado una medicación dermatológica tópica en el antebrazo en el plazo de un mes antes del estudio y no utilizaban ninguna medicación concurrente que pudiera interferir con el estudio. Los medicamentos excluidos fueron la nitroglicerina, los antihipertensivos, los antihistamínicos, los antiinflamatorios no esteroideos, los corticosteroides tópicos, los corticosteroides sistémicos y los productos para el resfriado/la tos que contienen antihistamínicos, fentolamina y pseudoefedrina. Se obtuvieron los resultados del VCA, que se recogen en el cuadro 2:

Tabla 2: Resultados del VCA

Formulación	Puntuación del VCA
C1	1,56
C2	1,41
C3	1,56
C4	1,64
C5	1,46
Pomada Ultravate® *	2,95
Crema de acetónido de triamcinolona	1,46
Vehículo I	0,28
<i>*También conocido como Ultravate® Cream</i>	

Los resultados del VCA para las composiciones que contienen propionato de halobetasol no fueron significativamente diferentes entre sí y de la crema de acetónido de triamcinolona. La pomada Ultravate® mostró valores de VCA significativamente más altos que las composiciones que contenían los MMPE y el aceite de ricino polioxil 35. Así, el rendimiento de todas las formulaciones probadas (C1-C5) fue inferior al de la pomada Ultravate® a pesar de que todas las formulaciones contenían un 0,05% del propionato de halobetasol, un corticoesteroide de alta potencia. Las formulaciones probadas se comportaron a la par con la crema de acetónido de triamcinolona de potencia media.

Se propuso que uno o más ingredientes de la formulación pueden ser incompatibles con el API (activo) u otros excipientes. Alternativamente, uno o más ingredientes de la formulación podrían estar mejorando la permeabilidad transdérmica a los tejidos más profundos (la entrega local del API en el tejido superficial se reduce dando lugar a las puntuaciones de VCA más bajas de lo esperado) o impidiendo la permeabilidad (el API no está siendo entregado en la piel y reduciendo la potencia aparente de la formulación dando lugar a las puntuaciones de VCA más bajas de lo esperado). Por lo tanto, las composiciones de VCA se reformularon como se muestra en la Tabla 3 y se volvieron a probar para la vasoconstricción. Se realizaron ajustes en la concentración de los MMPE y de aceite de ricino polioxil 35.

Tabla 3: Composiciones reformuladas para las pruebas de VCA (sólo la muestra C7 es conforme a las reivindicaciones)

Ingrediente (p/p)	C6	C7	C8	C9	Vehículo II	C2
Propionato de halobetasol	0,05	0,05	0,05	0,05	-	0,05
Alcohol isopropílico	35	35	35	35	35	35
Adipato de di-isopropilo	3	3	3	3	3	3
Hexilenglicol	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Ácido cítrico anhidro	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Citrato de sodio dihidratado	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Agua purificada	47,79	53,29	53,29	53,29	46,84	54,29

Ingrediente (p/p)	C6	C7	C8	C9	Vehículo II	C2
Aceite de ricino polioxilo 35	5	-	-	-	5	-
Laurato de metilo	0,5	0,5	-	-	0,5	-
Miristato de isopropilo	-	-	0,1	-	0,1	-
Ácido oleico	1	0,5	-	0,1	1	-
Lauril sulfoacetato de sodio	-	-	0,9	0,9	0,9	-
Total	100	100.	100	100	100	100

Se prepararon lotes de las formulaciones de la Tabla 3 utilizando un mezclador de laboratorio. Las formulaciones que contienen aceite de ricino polioxilo 35 se prepararon como se ha descrito anteriormente. Para el resto de las formulaciones, la fase orgánica (alcohol isopropílico, adipato de di-isopropilo, hexilenglicol y, en su caso, laurato de metilo, miristato de isopropilo y/o ácido oleico) se preparó en el recipiente mezclador. Se preparó una fase acuosa (agua purificada, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio dihidratado y, en su caso, lauril sulfoacetato de sodio) en un recipiente separado y se añadió a la fase orgánica. La composición se mezcló suavemente con un mezclador para asegurar la disolución completa después de cada adición. Las formulaciones se envasaron en frascos de vidrio ámbar de 60mL y se taparon con un forro de politetrafluoroetileno.

Además de las formulaciones de la Tabla 3 anterior, también se probaron formulaciones disponibles en el mercado para determinar sus valores de vasoconstricción (VCA) (crema Ultravate® (Ranbaxy) y crema de acetónido de triamcinolona, 0,5% (E. Fougera & Co.)). Más concretamente, para probar las propiedades de vasoconstricción de estas formulaciones modificadas y las composiciones comparables, se inscribieron en el estudio 38 sujetos (17 hombres/21 mujeres). Las pruebas de vasoconstricción se analizaron según el protocolo descrito anteriormente y los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados del VCA para las composiciones reformuladas

Formulación	Puntuación media del VCA
C8	2,83
C7	2,72
C9	2,67
Crema Ultravate®	2,61
C2	2,56
C6	1,44
Crema de acetónido de triamcinolona, 0,5%	1,44
Vehículo II	0,17

La Tabla 4 proporciona un resumen tabular de los resultados clave del estudio que indican en general que las 3 formulaciones MMPE (C8, C7 y C9) tuvieron un mejor desempeño que la formulación comercial comparativa, Ultravate® Cream. La formulación base que no incorporaba ningún MMPE, la formulación que contenía MMPE y que incorporaba aceite de ricino, el vehículo II y la crema de acetónido de triamcinolona al 0,5% obtuvieron peores resultados que la crema Ultravate®. FIG. 1 representa gráficamente estos resultados. Los resultados más altos del VCA para las formulaciones de MMPE fueron inesperados porque los valores observados en el estudio anterior del

VCA para las formulaciones que contienen MMPE (ver las composiciones en la Tabla 1 arriba y los datos del VCA en la Tabla 2) fueron significativamente más bajos. En lo que respecta específicamente a la baja puntuación del VCA del aceite de ricino polioxil 35, se consideró especialmente inusual. El aceite de ricino polioxilo 35 es un tensioactivo no iónico (agente emulsionante) que suele utilizarse para mejorar la solubilización de fármacos lipofílicos en formulaciones orales, tópicas, parentales y cosméticas. Además, algunos datos indican que el aceite de ricino polioxilo 35 puede actuar como potenciador de la penetración hidrofílica. En consecuencia, los efectos limitantes del aceite de ricino polioxil 35 en estas formulaciones son contrarios a lo que cabría esperar.

Ejemplo 2 - Prueba de estabilidad

Se realizaron pruebas de estabilidad en varias formulaciones de VCA del Ejemplo 1 (Tabla 4, grupo A). Los lotes de las formulaciones que se muestran en la Tabla 5 a continuación se prepararon a escala de 2 kg utilizando un mezclador de laboratorio. Se preparó una fase orgánica (propionato de halobetasol, alcohol isopropílico, adipato de di-isopropilo, hexilenglicol y, en su caso, laurato de metilo, miristato de isopropilo y ácido oleico) en un mezclador mini-Olsa. A continuación, se preparó una fase acuosa (agua purificada, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio dihidratado y, en su caso, lauril sulfoacetato de sodio) en un recipiente separado. A continuación, se añadió la fase acuosa a la fase orgánica.

Con respecto a todas las formulaciones, las composiciones se mezclaron suavemente usando un mezclador para asegurar la disolución completa después de cada adición. Las formulaciones se envasaron en frascos de vidrio ámbar de 60mL y se taparon con un forro de politetrafluoroetileno.

Tabla 5: Formulaciones de estabilidad probadas (sólo la muestra C7 está de acuerdo con las reivindicaciones)

Ingrediente (p/p)	C7	C8	C9	C2
Propionato de halobetasol	0,05	0,05	0,05	0,05
Alcohol isopropílico	35	35	35	35
Adipato de di-isopropilo	3	3	3	3
Hexilenglicol	7,5	7,5	7,5	7,5
Ácido cítrico anhidro	0,09	0,09	0,09	0,09
Citrato de sodio dihidratado	0,07	0,07	0,07	0,07
Agua purificada	53,29	53,29	53,29	54,29
Aceite de ricino polioxilo 35	-	-	-	-
Laurato de metilo	0,5	-	-	-
Miristato de isopropilo	-	0,1	-	-
Ácido oleico	0,5	-	0,1	-
Lauril sulfoacetato de sodio	-	0,9	0,9	-
Total	100	100	100	100

Las formulaciones mencionadas en la Tabla 5 fueron sometidas a pruebas de estabilidad física y química en condiciones de almacenamiento acelerado y prolongado. Las condiciones de almacenamiento prolongado fueron de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa, con los frascos almacenados en orientación vertical durante 0, 3, 6 y, cuando fue posible, 9, 12, 18 y 24 meses. Las condiciones de almacenamiento acelerado fueron $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\% \pm 5\%$ de humedad relativa, con los frascos almacenados en orientación vertical, durante 0, 1, 3 y 6 meses.

Las evaluaciones de estabilidad incluyeron el monitoreo de la apariencia visual, la viscosidad, el pH, el ensayo de alcohol isopropílico, la identificación activa, el ensayo del API para el propionato de halobetasol y los productos de degradación.

TABLA 6: Resultados del almacenamiento prolongado

Formulación	Periodo de tiempo (meses)	Ensayo (p/p %)	Ensayo (%)	Impurezas (%)
				RRT 0,76-0,77
C7	T0	0,049	98	N/D
	T3	0,048	96	N/D
	T6	0,049	99	N/D
	T9	0,049	98	N/D
C8	T0	0,049	98	N/D
	T3	0,048	96	0,11
	T6	0,050	99,5	0,16
	T9	0,049	98	0,17
C9	T0	0,048	97	N/D
	T3	0,048	95	N/D
	T6	0,049	97	0,15
	T9	0,048	96	0,22
C2	T0	0,048	96	N/D
	T3	0,047	93	0,088
	T6	0,048	96	0,17
	T9	0,048	96	0,27
N/D indica que no se detectaron impurezas y que el HBP no se degradó en la formulación.				

5

En base a los resultados mostrados en la Tabla 6, el C7 mostró la mayor estabilidad química en las condiciones de almacenamiento prolongado. El RRT (tiempo de retención relativo) a 0,76-0,77 de C7 no era detectable (N/D) a los 9 meses. Así, el C7 demostró una estabilidad química superior. Se observa que la formulación base C2, excluyendo los MMPE, presentó una degradación creciente a los 3, 6 y 9 meses de almacenamiento.

10

TABLA 7: Resultados del almacenamiento acelerado

Formulación	Periodo de tiempo (meses)	Ensayo (p/p %)	Ensayo (%)	Impurezas (%)
				RRT 0,76-0,77
C7	T0	0,049	98	N/D
	T1	N/DV	N/DV	0,20
	T3	0,048	95	0,67
	T6	0,048	96,5	1,26
C8	T0	0,049	98	N/D
	T1	N/DV	N/DV	0,30
	T3	0,048	95	1,07
	T6	0,049	97	1,96
C9	T0	0,048	97	N/D
	T1	0,048	96	0,26
	T3	0,046	93	0,95
	T6	0,048	95	1,71
C2	T0	0,048	96	N/D
	T1	0,047	95	0,32
	T3	0,046	92	1,05
	T6	0,047	94	1,97
N/D indica que no se detectaron impurezas y que el HBP no se degradó en la formulación.				

En base a los resultados mostrados en la Tabla 7 anterior, la formulación C7 exhibió la mayor estabilidad química en las condiciones de almacenamiento acelerado. El RRT a 0,76-0,77 de C7 fue de 1,26 a los 6 meses. Así, el C7

Tabla 8: Sumario de los resultados de las impurezas RRT 0,76

Formulación	Tiempo Cero	9 meses a 25°C	1 mes a 40°C	6 meses a 40°C
C7	ND	ND	0,20	1,26
C8	ND	0,17	0,30	1,96
C9	ND	0,22	0,26	1,71
C2	ND	0,27	0,32	1,97

5 Los valores del ensayo de HBP fueron generalmente consistentes después de 9 meses de almacenamiento a 25°C y 6 meses de almacenamiento a 40°C. La disminución observable en los valores de ensayo fue escasa o nula. Los resultados de pH y viscosidad fueron generalmente consistentes tanto en condiciones de almacenamiento prolongado como acelerado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende
 - propionato de halobetasol;
 - un primer compuesto; y
 - un segundo compuesto;

en la que el primer compuesto y el segundo compuesto son miembros independientes seleccionados del grupo que consiste en N-lauroil sarcosina, octil sulfato de sodio, laurato de metilo, miristato de isopropilo, ácido oleico y oleato de glicerilo en la que el primer compuesto y el segundo compuesto no son el mismo, y en la que la composición farmacéutica carece de aceite de ricino etoxilado.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el propionato de halobetasol varía entre el 0,01 % en peso y el 10 % en peso en la composición farmacéutica.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el primer compuesto y el segundo compuesto están presentes de forma colectiva entre el 0,25 % en peso y el 5 % en peso.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol isopropílico, adipato de di-isopropilo, hexilenglicol, agua y combinaciones de los mismos.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:
 - propionato de halobetasol,
 - adipato de diisopropilo;
 - hexilenglicol;
 - laurato de metilo, y
 - ácido oleico.

La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que no se observa ningún producto de degradación en un tiempo de retención relativo de 0,76-0,77 para el propionato de halobetasol tras 3 meses de almacenamiento en condiciones de larga duración.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que no se observa ningún producto de degradación en un tiempo de retención relativo de 0,76-0,77 para el propionato de halobetasol tras 6 meses de almacenamiento en condiciones de larga duración.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que no se observa ningún producto de degradación en un tiempo de retención relativo de 0,76-0,77 para el propionato de halobetasol tras 9 meses de almacenamiento en condiciones de larga duración.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende además alcohol isopropílico y agua.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que una puntuación media resultante de las pruebas de vasoconstricción es al menos 2.
11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de una afección cutánea.
12. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en el que la afección cutánea comprende dermatitis en placas, eczema, alergia, erupción cutánea, psoriasis, psoriasis en placas u otras enfermedades y afecciones que responden a los esteroides.
13. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en el que una puntuación media resultante de las pruebas de vasoconstricción es al menos 2.

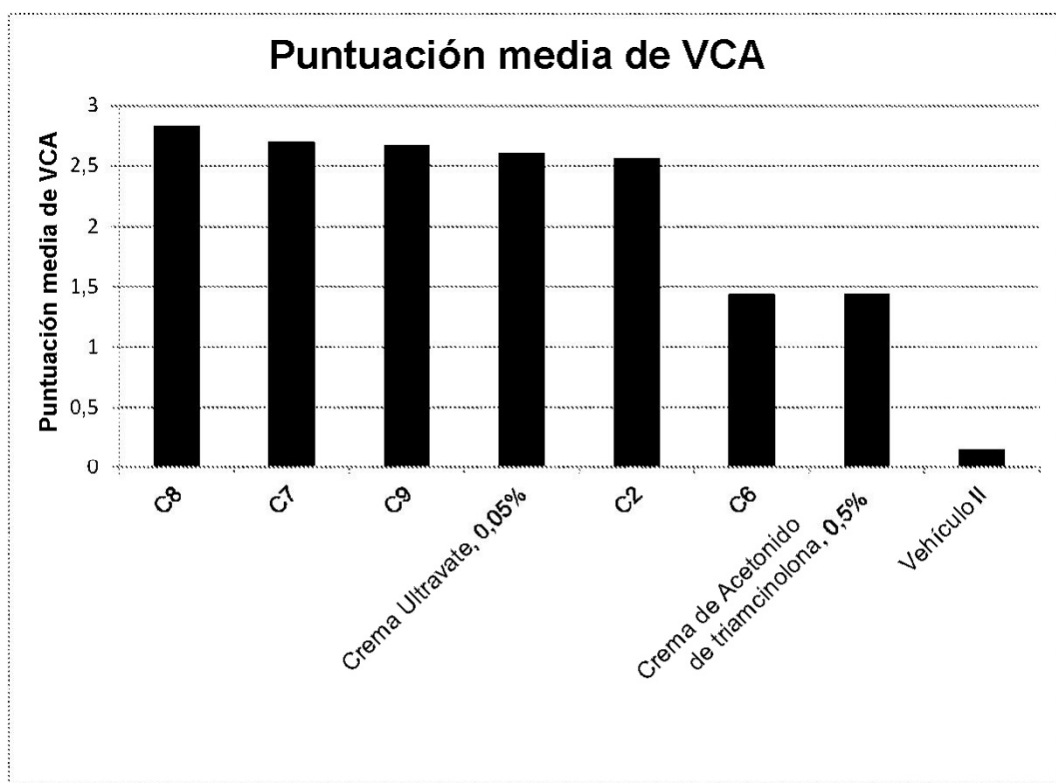


FIG. 1