

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 304**

51 Int. Cl.:

A61P 17/16	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/12	(2006.01)
A61K 31/18	(2006.01)
A61K 31/573	(2006.01)
A61K 31/593	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2020 PCT/EP2020/078126**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2021 WO21069496**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2020 E 20789063 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024 EP 4041186**

54 Título: **Una composición farmacéutica anhidra para el tratamiento de mantenimiento de la psoriasis**

30 Prioridad:
08.10.2019 GB 201914498

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2024

73 Titular/es:
**LEO PHARMA A/S (100.0%)
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:
**BANG, BO;
HANSEN, KLAUS KROG y
LILJEDAHL, MONIKA**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 987 304 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

Una composición farmacéutica anhidra para el tratamiento de mantenimiento de la psoriasis

5 Campo de la invención

La psoriasis vulgar es una afección inflamatoria crónica, que a menudo se trata con intervenciones tópicas, y es una carga de por vida para muchos pacientes. La psoriasis se caracteriza por múltiples brotes, y existe una necesidad real de un tratamiento tópico a largo plazo eficaz y bien tolerado para reducir el número de brotes.

10 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica anhidra que comprende dipropionato de betametasona y calcipotriol para administración dos veces por semana para la prevención de brotes y la prolongación de intervalos libres de brotes en pacientes con psoriasis que están en remisión después del tratamiento de su psoriasis.

15 Antecedentes de la invención

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se manifiesta en forma de placas eritematosas, secas y descamativas resultantes de la hiperqueratosis. Las placas se encuentran con mayor frecuencia en los codos, las rodillas y el cuero cabelludo, aunque pueden aparecer lesiones más extensas en otras partes del cuerpo, sobre todo en la región lumbosacra o el cuero cabelludo. Un tratamiento común de la psoriasis de leve a moderada implica la aplicación tópica de una composición que contiene un corticosteroide como ingrediente activo. Si bien es eficaz, la aplicación de corticosteroides tiene la desventaja de una serie de efectos adversos tales como atrofia de la piel, estrías, erupciones acneiformes, dermatitis perioral, crecimiento excesivo de hongos y bacterias en la piel, hipopigmentación de la piel pigmentada y rosácea.

La psoriasis también se puede tratar con anticuerpos, tales como Adalimumab, Adalimumab-adbm, Brodalumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Etanercept-szzs, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab-rza, Secukinumab y Ustekinumab o formulaciones orales, tales como formulaciones que contienen Apremilast.

30 LEO Pharma ha comercializado un producto tópico combinado para el tratamiento de la psoriasis con el nombre comercial Daivobet® pomada y gel. El producto comprende calcipotriol monohidrato y dipropionato de betametasona como ingredientes activos formulados en una composición que comprende éter estearílico de polioxipropileno como disolvente.

35 Un estudio sobre el tratamiento de la psoriasis seguido de un tratamiento de mantenimiento usando un gel que comprende monohidrato de calcipotriol y dipropionato de betametasona se divulga en Lee JH et al; JEADV 2017, 31: 483-489 (XP055751625).

40 LEO Pharma comercializa otro producto combinado para el tratamiento de la psoriasis con el nombre comercial Enstilar® espuma cutánea. El producto comprende calcipotriol monohidrato y dipropionato de betametasona como ingredientes activos que se formulan en una composición a base de vaselina blanca que comprende éter estearílico de polioxipropileno en donde los activos se disuelven en el propelente.

45 Se ha descubierto que Enstilar® espuma cutánea administra más activos en la piel que Daivobet® pomada y gel, lo que se traduce en una mayor eficacia en el tratamiento de la psoriasis, véase Lind et al., Dermatol Ther (Heidelb) (2016) 6:413-25 y Queille-Roussel et al., Clin Drug Investig (2015) 35:239-45.

50 Enstilar® espuma cutánea es un tratamiento eficaz para la psoriasis vulgar y está aprobado para el tratamiento una vez al día de la psoriasis vulgar durante un máximo de cuatro semanas, Resumen de las características de producto para Enstilar® espuma cutánea.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que el tratamiento de mantenimiento dos veces por semana a largo plazo con dichas composiciones de espuma es seguro en pacientes con psoriasis.

55 También se ha descubierto que el número de recaídas en un año, el tiempo hasta la primera recaída y el número de días en remisión aumentan considerablemente en pacientes que se tratan dos veces por semana con dichas composiciones de espuma cuando están en remisión en comparación con pacientes que no se tratan con dichas composiciones cuando están en remisión. Por consiguiente, la presente invención se refiere a composiciones de espuma para su uso en terapia de mantenimiento de pacientes con psoriasis en donde dicha composición se administra dos veces por semana, cuando los pacientes están en remisión.

Sumario de la invención

65 La presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende:

portador lipídico farmacéuticamente aceptable que comprende:

aproximadamente el 0,005 % p/p de calcipotriol o aproximadamente el 0,00522 % p/p de calcipotriol monohidrato,
 5 aproximadamente el 0,064 % p/p de dipropionato de betametasona y vaselina;

y, además de dicho portador lipídico farmacéuticamente aceptable, un propelente farmacéuticamente aceptable; para su uso en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con psoriasis, en donde, cuando el paciente con psoriasis está en remisión, dicha composición farmacéutica se administra dos veces por semana, en donde dos veces por semana significa administración dos veces a la semana con 2 a 3 días entre administraciones, y en donde se logra un resultado terapéutico mejorado en comparación con pacientes a los que no se administra dicha composición farmacéutica cuando están en remisión.

De acuerdo con la invención, el resultado terapéutico mejorado se logra usando una cantidad acumulativa menor de dicha composición farmacéutica en comparación con pacientes a los que dicha composición farmacéutica solo se administra cuando el paciente experimenta un brote de su psoriasis.

De acuerdo con una realización de la invención, el resultado terapéutico mejorado es una reducción en el número/índice de brotes de hasta el 37-54 %.

De acuerdo con una realización de la invención, el resultado terapéutico mejorado es un aumento del número de días hasta la primera recaída del 80-90 %.

De acuerdo con una realización de la invención, el resultado terapéutico mejorado es un 5-15 % más de días en remisión al año.

De acuerdo con una realización de la invención, el resultado terapéutico mejorado es una reducción en el número de brotes de hasta el 46 %.

De acuerdo con una realización de la invención, el resultado terapéutico mejorado es un aumento en el número de días hasta la primera recaída del 87 %.

De acuerdo con una realización de la invención, el resultado terapéutico mejorado es un 11 % más de días en remisión al año.

Descripción detallada de la invención

En un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, que compara la eficacia y seguridad de la Composición G como se describe en el presente documento con placebo para el tratamiento de mantenimiento dos veces por semana de pacientes con psoriasis en remisión se han demostrado los siguientes beneficios:

La mediana del tiempo hasta la primera recaída fue de 56 días frente a 30 días para la Composición G y el vehículo, respectivamente.

El riesgo de primera recaída se redujo en un 43 % con la Composición G frente al vehículo (HR, 0,57; IC del 95 %, 0,47-0,69; P<0,0001).

El índice de recaída durante un año se redujo en un 46 % (IC del 95 %, 37-54 %; P<0,001) para el grupo de la Composición G frente a vehículo; el número medio previsto de recaídas durante un año fue de 4,0 frente a 7,5, Composición G y vehículo, respectivamente.

Los pacientes del grupo de la Composición G tuvieron un 11 % más de días en remisión que los pacientes en el grupo de vehículo (P<0,0001). Durante un año, esto corresponde a 41 días adicionales en remisión (IC del 95 %, 29-51 días).

La Composición G se toleró bien durante el periodo de estudio de 52 semanas. La incidencia del efecto rebote fue menor en el grupo de la Composición G en comparación con el vehículo. No se informaron casos nuevos de estrías, atrofia de la piel o supresión del eje HPA clínicamente significativa en ninguno de los grupos de tratamiento.

Por lo tanto, la presente invención se refiere al tratamiento de pacientes cuando están en remisión después del tratamiento con uno o más activos o composiciones que se sabe que son eficaces en el tratamiento de la psoriasis. Dichos activos o composiciones pueden ser cualquier componente activo o composición conocida útil para tratar la psoriasis tal como Enstilar®, Daivobet® gel o pomada, Daivonex crema o pomada, productos tópicos que contienen corticosteroides u otros productos tópicos, anticuerpos tales como Adalimumab, Adalimumab-adbm, Brodalumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Etanercept-szss, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab-rza,

Secukinumab y Ustekinumab, o formulaciones orales, tales como formulaciones que comprenden Apremilast.

La composición para su uso de acuerdo con la invención comprende un portador lipídico farmacéuticamente aceptable que comprende

5 aproximadamente el 0,005 % p/p de calcipotriol o aproximadamente el 0,00522 % p/p de calcipotriol monohidrato,

10 aproximadamente el 0,064 % p/p de dipropionato de betametasona,
y vaselina;

y, además de dicho portador lipídico farmacéuticamente aceptable, un propelente farmacéuticamente aceptable.

15 Siempre que se hace referencia a "dicha composición" en el presente documento, se hace referencia a una composición que comprende un portador lipídico farmacéuticamente aceptable que comprende

20 aproximadamente el 0,005 % p/p de calcipotriol o aproximadamente el 0,00522 % p/p de calcipotriol monohidrato,

aproximadamente el 0,064 % p/p de dipropionato de betametasona,
y vaselina;

25 y, además de dicho portador lipídico farmacéuticamente aceptable, un propelente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento en relación con una cantidad expresada en % p/p, el término "aproximadamente" significa más/menos el 10 % de esa cantidad.

30 Como se usa en el presente documento, una composición farmacéutica anhidra es una composición a la que no se ha añadido agua como excipiente o ingrediente farmacéuticamente inactivo. Los ingredientes inactivos añadidos a la composición pueden contener pequeñas cantidades de agua como impureza, pero ninguno de los ingredientes inactivos contiene una cantidad mayor de agua, tal como superando el 1 % de agua.

35 La psoriasis es una enfermedad crónica y los pacientes con psoriasis experimentan múltiples brotes de su enfermedad cada año.

Como se usa en el presente documento, pacientes en remisión significa sujetos que han logrado el éxito terapéutico después del tratamiento con una medicación eficaz para el tratamiento de la psoriasis.

40 Un brote significa una exacerbación de los síntomas de la psoriasis, por ejemplo, hasta un nivel definido como una PGA de al menos "leve"). La exacerbación y la recaída tienen el mismo significado que se usa en el presente documento.

45 PGA significa Evaluación Global del Médico sobre la mejora, que es una medida reconocida de los síntomas de la psoriasis y que la EMEA exige que usen las compañías farmacéuticas en los ensayos clínicos. La PGA se evalúa de acuerdo con la siguiente tabla 1

Tabla 1: Clasificación de la gravedad de la enfermedad: evaluación del médico

Blanqueada (=0)	Engrosamiento de placa = sin elevación o engrosamiento sobre la piel normal Descamación = sin evidencia de descamación Eritema = ninguno (sin coloración roja residual, pero puede haber hiperpigmentación posinflamatoria)
Casi blanqueada (= 1)	Engrosamiento de placa = ninguno o posible engrosamiento pero difícil de determinar si hay una ligera elevación por encima del nivel normal de la piel Descamación = ninguna o sequedad superficial residual y descamación Eritema = coloración rosa clara
Leve (=2)	Engrosamiento de placa = elevación ligera pero definitiva Descamación = escamas finas que cubren parcial o totalmente las lesiones Eritema = coloración roja clara
Moderada (=3)	Engrosamiento de placa = elevación moderada con bordes redondeados o inclinados Descamación = la mayoría de las lesiones están cubiertas al menos parcialmente Eritema = coloración roja definida

50

(continuación)

Grave (=4)	Engrosamiento de placa = elevación marcada típicamente con bordes duros o afilados Descamación = predomina la descamación no tenaz, que cubre la mayoría o todas las lesiones Eritema = coloración roja muy brillante
------------	---

5 Tratamiento de mantenimiento significa un tratamiento a largo plazo que se lleva a cabo para evitar brotes y prolongar los periodos libres de brotes. Como se usa en el presente documento, tratamiento de mantenimiento, tratamiento de mantenimiento a largo plazo y gestión proactiva tienen el mismo significado.

Como se usa en el presente documento, dos veces por semana significa administración dos veces a la semana con 2 a 3 días entre administraciones.

10 El portador lipídico farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la invención comprende los activos calcipotriol y betametasona y vaselina.

15 La vaselina, la vaselina blanca o la parafina blanda blanca es un portador lipídico de uso frecuente que está compuesto por hidrocarburos de diferentes longitudes de cadena que alcanzan un máximo de aproximadamente C₄₀₋₄₄. La parafina blanda blanca o vaselina blanca proporciona oclusión de la superficie de la piel tratada, reduciendo la pérdida transdérmica de agua y potenciando el efecto terapéutico del ingrediente activo de la composición, tiende a tener una sensación grasa o pegajosa que persiste durante bastante tiempo después de la aplicación.

20 Se puede añadir parafina líquida a la vaselina para hacerla más blanda. La parafina líquida está formada por hidrocarburos de diferentes longitudes de cadena que alcanzan un máximo de C₂₈₋₄₀.

25 Puede preferirse emplear parafinas que consisten en hidrocarburos de una longitud de cadena algo menor, tal como parafinas que consisten en hidrocarburos con longitudes de cadena que alcanzan un máximo de C₁₄₋₁₆, C₁₈₋₂₂, C₂₀₋₂₂, C₂₀₋₂₆ o mezclas de los mismos. Se ha encontrado que dichas parafinas son más aceptables cosméticamente ya que son menos grasientas o pegajosas al aplicarlas. Por lo tanto, se espera que la inclusión de dichas parafinas en la presente composición de como resultado una mejor conformidad del paciente. Las parafinas adecuadas de este tipo, denominadas vaselina gelatinosa, se fabrican por Sonneborn y se comercializan con el nombre comercial Sonnecone, por ejemplo, Sonnecone CM, Sonnecone DM1, Sonnecone DM2 y Sonnecone HV. Estas parafinas se divulgan y caracterizan adicionalmente en el documento WO 2008/141078.

30 Además de sus propiedades cosméticas favorables, se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones que contienen estas parafinas como portadores son más tolerables que las composiciones que contienen parafinas convencionales. (La composición de hidrocarburos de las parafinas se ha determinado mediante cromatografía de gases).

35 El portador lipídico normalmente comprende vaselina, en particular vaselina blanca o parafina blanda blanca como componente principal en peso y contiene una parafina líquida para ablandar la vaselina.

40 Adecuadamente, el portador lipídico comprende más del 80 % p/p de vaselina, más del 85 % p/p de vaselina o más del 90 % p/p de vaselina y la vaselina es adecuadamente parafina blanda blanca o vaselina blanca.

La composición utilizada de acuerdo con la invención puede contener un antioxidante tal como α -tocoferol o butil hidroxil tolueno.

45 El propelente farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse de dimetil éter, metiletil éter o alcanos C₃₋₅, alquenos C₃₋₅ halogenados. Son alcanos C₃₋₅ adecuados propano, n-butano, iso-butano o propano, pentano o mezclas de los mismos. Un alqueno C₃₋₅ halogenado adecuado es HFO-1234ze(E) (trans-1,3,3,3-tetrafluoroprop-1-eno).

50 En algunas realizaciones, el calcipotriol, el calcipotriol monohidrato y/o el dipropionato de betametasona se disuelven en el propelente.

55 De acuerdo con una realización de la invención, el propelente farmacéuticamente aceptable comprende un alcano C₃₋₅ o alqueno C₃₋₅ halogenado, tal como n-butano.

En una realización específica de la invención, el propelente farmacéuticamente aceptable comprende dimetil éter.

60 En otra realización de la invención, en la composición el propelente farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad suficiente para disolver completamente el calcipotriol o calcipotriol monohidrato y el dipropionato de betametasona.

De acuerdo con una realización de este tipo de la invención, el propelente farmacéuticamente aceptable comprende

dimetil éter y el calcipotriol o calcipotriol monohidrato y el dipropionato de betametasona se disuelven en el dimetil éter.

5 De acuerdo con otra realización de este tipo, el propelente farmacéuticamente aceptable comprende dimetil éter y el calcipotriol o calcipotriol monohidrato y el dipropionato de betametasona se disuelven en la mezcla de dimetil éter y un segundo propelente. El segundo propelente es adecuadamente alcano C₃₋₅ o un alqueno C₃₋₅ halogenado, tal como n-butano.

10 Adecuadamente, la proporción entre el alcano C₃₋₅ o alqueno C₃₋₅ halogenado y el dimetil éter está en el intervalo de aproximadamente 6:1-0-5:1 p/p, aproximadamente 5:1-1:2 p/p, aproximadamente 4:1-1:1 p/p, aproximadamente 4:2-1:1 p/p, 4:2-4:3 p/p o 4:3-1:1 p/p.

15 El portador lipídico en la formulación para su uso de acuerdo con la invención se disuelve o suspende en el propelente.

El portador lipídico farmacéuticamente aceptable puede contener un codisolvente oleoso. El codisolvente puede seleccionarse de

20 (a) un compuesto de fórmula general I: $H(OCH_2C(CH_3)_xOR^1)$ en donde R¹ es un alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificada, y x es un número entero de 2 a 60, inclusive;

(b) un éster isopropílico de un ácido alcanoico o alquenoico C₁₀₋₁₈ de cadena lineal o ramificada;

25 (c) un diéster de propilenglicol de un ácido alcanoico o alquenoico C₈₋₁₄;

(d) un alcohol o alquenol C₈₋₂₄ lineal o ramificado;

(e) un aceite vegetal; y

30 (f) una N-alquilpirrolidona o N-alquilpiperidona.

En una realización, el codisolvente farmacéuticamente aceptable es polioxipropileno-15-estearil éter, polioxipropileno-11-estearil éter, polioxipropileno-14-butil éter, polioxipropileno-10-cetil éter o polioxipropileno-3-miristil éter.

35 En una realización, el codisolvente farmacéuticamente aceptable es miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, linolato de isopropilo o monooleato de isopropilo.

En una realización, el codisolvente farmacéuticamente aceptable es dipelargonato de propilenglicol.

40 En una realización, el codisolvente farmacéuticamente aceptable es alcohol caprílico, alcohol laurílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico o alcohol miristílico, y el alquenol C₈₋₂₄ es alcohol oleílico o alcohol linoleílico, o en donde el alcohol C₈₋₂₄ ramificado es un alcohol C₁₈₋₂₄ ramificado.

45 En una realización, el codisolvente farmacéuticamente aceptable es alcohol miristílico o alcohol oleílico.

En una realización, el codisolvente farmacéuticamente aceptable es N-metilpirrolidona.

50 En una realización, el codisolvente farmacéuticamente aceptable es un aceite vegetal refinado tal como aceite de coco refinado o triglicéridos de cadena media.

En una realización, el codisolvente farmacéuticamente aceptable es polioxipropileno-11-estearil éter.

55 La cantidad de codisolvente usada depende de la capacidad de los codisolventes para disolver los ingredientes activos, pero normalmente está en el intervalo del 0,5-25 % p/p, 0,5-10 % p/p, 1-5 % p/p o 3-5 % p/p del portador lipídico farmacéuticamente aceptable. La cantidad de codisolvente está adecuadamente por debajo de la cantidad suficiente para disolver los activos en la formulación.

60 En una realización, el propelente está presente en una cantidad que disuelve completamente los activos y la cantidad de codisolvente está por debajo de la cantidad que es suficiente para disolver los activos en el portador lipídico.

La composición tópica usada de acuerdo con la invención se administra por vía dérmica o cutánea. La composición se pulveriza sobre las áreas de la piel afectadas por brotes de psoriasis y luego se frota con la mano.

65 Las composiciones para su uso de acuerdo con la invención pueden prepararse como se describe en el documento

WO2011154004 o por métodos similares.

Realizaciones:

- 5 Realización 1: Un método de tratamiento de mantenimiento de pacientes con psoriasis que están en remisión en donde el método comprende tratar a los pacientes dos veces por semana con una composición farmacéutica que comprende un portador lipídico farmacéuticamente aceptable que comprende:
- 10 además de dicho portador lipídico farmacéuticamente aceptable, un propelente farmacéuticamente aceptable; aproximadamente el 0,005 % p/p de calcipotriol o aproximadamente el 0,00522 % p/p de calcipotriol monohidrato, aproximadamente el 0,064 % p/p de dipropionato de betametasona, y vaselina, y
- 15 en donde se logra un resultado terapéutico mejorado en comparación con pacientes a los que no se administra dicha composición farmacéutica cuando están en remisión.
- 20 Realización 2: Un método para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con psoriasis que están en remisión después de hasta 4 semanas de tratamiento de una vez al día de los brotes con una composición farmacéutica anhidra que comprende un portador lipídico farmacéuticamente aceptable que comprende:
- 25 aproximadamente el 0,005 % p/p de calcipotriol o aproximadamente el 0,00522 % p/p de calcipotriol monohidrato, aproximadamente el 0,064 % p/p de dipropionato de betametasona, y vaselina, y
- 30 además de dicho portador lipídico farmacéuticamente aceptable, un propelente farmacéuticamente aceptable; en donde el método comprende tratar a los pacientes con dicha composición farmacéutica dos veces por semana, y en donde se logra un resultado terapéutico mejorado usando una cantidad menor de dicha composición farmacéutica en comparación con pacientes a los que no se administra dicha composición farmacéutica cuando están en remisión.
- 35 Realización 3: El uso de dipropionato de betametasona y calcipotriol o calcipotriol monohidrato en la fabricación de una composición farmacéutica anhidra que comprende:
- 40 un portador lipídico farmacéuticamente aceptable que comprende aproximadamente el 0,005 % p/p de calcipotriol o aproximadamente el 0,00522 % p/p de calcipotriol monohidrato, aproximadamente el 0,064 % p/p de dipropionato de betametasona, y vaselina, y
- 45 además de dicho portador lipídico farmacéuticamente aceptable, un propelente farmacéuticamente aceptable; para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con psoriasis que están en remisión, en donde la composición farmacéutica anhidra se administra a los pacientes dos veces por semana, y en donde se logra un resultado terapéutico mejorado en comparación con pacientes a los que no se administra dicha composición farmacéutica cuando están en remisión.
- 50 Realización 4: uso de dipropionato de betametasona y calcipotriol o calcipotriol monohidrato en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con psoriasis que están en remisión después de hasta 4 semanas de tratamiento de una vez al día de los brotes con una composición farmacéutica anhidra que comprende:
- 55 un portador lipídico farmacéuticamente aceptable que comprende aproximadamente el 0,005 % p/p de calcipotriol o aproximadamente el 0,00522 % p/p de calcipotriol monohidrato, aproximadamente el 0,064 % p/p de dipropionato de betametasona, y vaselina, y
- 60 además de dicho portador lipídico, un propelente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición farmacéutica se administra a los pacientes dos veces por semana, y en donde se
- 65

logra un resultado terapéutico mejorado usando una cantidad menor de dicha composición en comparación con pacientes a los que no se administra dicha composición farmacéutica cuando están en remisión.

Ejemplo 1

5

Composiciones A-E y G

10 Para preparar las Composiciones A-E y G, se fundió parafina blanda blanca a 80 °C seguido de enfriamiento a 70 °C y manteniendo esa temperatura. El calcipotriol monohidrato se disolvió en polioxipropileno-15-estearil éter para formar una solución que se añadió a la parafina fundida con agitación. El BDP se dispersó en parafina líquida y la dispersión se añadió a la mezcla de parafina que contenía calcipotriol con agitación, después de lo cual la mezcla se enfrió por debajo de 30 °C. Se transfirieron porciones de 30 g de la mezcla a recipientes de pulverización de aluminio provistos de una laca interior de poliamida-poliimida (HOBA 8460), después de lo cual se fijó una copa de válvula al cuerpo del recipiente mediante engaste. Se añadió la cantidad requerida de mezcla propelente a través de un tubo, después de lo cual el recipiente se agitó durante 5 minutos para la completa disolución del calcipotriol y el BDP.

15

Composición A

<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	<i>% p/p sin el propelente</i>
Calcipotriol monohidrato	0,002	0,005
Dipropionato de betametasona	0,026	0,064
Parafina líquida	1,22	3
α-tocoferol	0,001	0,0025
Éter estearílico PPG-15	2,0	4,9
Parafina blanda blanca	37,5	92
	% de composición total	
Dimetil éter	31,7	
Butano	27,5	

20

Composición B

<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>
Calcipotriol monohidrato	0,002
Dipropionato de betametasona	0,02
Parafina líquida	0,9
α-tocoferol	0,001
Éter estearílico PPG-15	1,6
Parafina blanda blanca	28,9
Dimetil éter	36,7
Butano	31,9

25

Composición C

<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>
Calcipotriol monohidrato	0,001
Dipropionato de betametasona	0,006
Parafina líquida	0,3
Éter estearílico PPG-15	0,5
Parafina blanda blanca	8,9
Dimetil éter	90,3

Composición D

<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>
Calcipotriol monohidrato	0,002
Dipropionato de betametasona	0,030
Parafina líquida	1,42
α-tocoferol	0,001
Éter estearílico PPG-15	2,4
Parafina blanda blanca	43,6
Dimetil éter	52,6

ES 2 987 304 T3

Composición E

<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	<i>% p/p sin propelente</i>
Calcipotriol monohidrato	0,002	0,005
Dipropionato de betametasona	0,026	0,064
Parafina líquida	1,22	3
α-tocoferol	0,001	0,0025
Éter estearílico PPG-15	2,0	4,9
Parafina blanda blanca	37,5	92
	<i>% p/p de composición total</i>	
Dimetil éter	27,5	
Butano	31,7	

Composición F

5

Para preparar la Composición F, se funde aceite de ricino hidrogenado junto con parafina líquida a 85-90 °C y se enfría con homogeneización a aproximadamente 60 °C. A continuación, la mezcla se enfría a 25-30 °C con agitación. El BDP se suspende en parafina líquida y se añade a la mezcla homogeneizada. El calcipotriol monohidrato se disuelve en polipropileno-15-estearil éter y se añade a la mezcla de los otros ingredientes, y la formulación se homogeneiza para asegurar una distribución homogénea de los ingredientes activos. Se transfieren porciones de 30 g de la mezcla a recipientes de pulverización de aluminio provistos de una laca interior de poliamida-poliimida (HOPA 8460), después de lo cual se fija una copa de válvula al cuerpo del recipiente mediante engaste. Se añade la cantidad requerida de mezcla propelente a través de un tubo, después de lo cual el recipiente se agita durante 5 minutos para la completa disolución del calcipotriol y el BDP.

10

15

Composición F

<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	<i>% p/p sin propelente</i>
Calcipotriol monohidrato	0,002	0,005
Dipropionato de betametasona	0,03	0,073
Éter estearílico PPG-15	6,6	16
Aceite de ricino hidrogenado	0,8	1,9
Parafina líquida	33,6	82
	<i>% p/p de composición total</i>	
Dimetil éter	27,3	
Butano	31,7	

Composición G

20

<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	<i>% p/p sin propelente</i>
Calcipotriol monohidrato	0,002	0,005
Dipropionato de betametasona	0,026	0,064
Parafina líquida	1,22	3
α-tocoferol	0,001	0,0025
Éter estearílico PPG-11(*)	2,0	4,9
Parafina blanda blanca	37,5	92
	<i>% p/p de composición total</i>	
Dimetil éter	27,5	
Butano	31,7	

(*) El éter estearílico PPG-1 comprende butil hidroxil tolueno como antioxidante.

Composición H-N

25

Para preparar la composición H-N, se mezclan parafina blanda blanca y α-tocoferol con calentamiento a aproximadamente 80 °C mientras se agita. La mezcla se enfría a aproximadamente 60 °C. El calcipotriol hidrato micronizado y el BDP se dispersan en parafina líquida y se añaden a la parafina fundida mientras se agita. A continuación, la mezcla se enfría por debajo de 30 °C mientras se agita. Se transfieren porciones de 30 g de la mezcla a recipientes de pulverización de aluminio provistos de una laca interior de poliamida-poliimida (HOPA 8460), después de lo cual se fija una copa de válvula al cuerpo del recipiente mediante engaste. Se añade la cantidad requerida de mezcla propelente a través de un tubo, después de lo cual el recipiente se agita durante 5 minutos para la completa disolución del calcipotriol y el BDP.

30

35

Para preparar las Composiciones S-W, se mezclan parafina blanda blanca y α-tocoferol con calentamiento a aproximadamente 80 °C mientras se agita. La mezcla se enfría a aproximadamente 70 °C. El calcipotriol monohidrato se disuelve en los codisolventes triglicéridos de cadena media, alcohol oleílico y miristato de isopropilo respectivamente calentando a aproximadamente 60 °C para formar una solución que se añade a la mezcla de

parafina fundida y α -tocoferol mientras se agita. Esta mezcla se enfría a continuación a aproximadamente 60 °C y se mantiene la temperatura. El BDP se dispersa en parafina líquida y la dispersión se añade a la mezcla de parafina que contiene calcipotriol mientras se agita, después de lo cual la mezcla se enfría por debajo de 30 °C mientras se agita. Se transfieren porciones de 30 g de la mezcla a recipientes de pulverización de aluminio provistos de una laca interior de poliamida-poliimida (HOBA 8460), después de lo cual se fija una copa de válvula al cuerpo del recipiente mediante engaste. Se añade la cantidad requerida de mezcla propelente a través de un tubo, después de lo cual el recipiente se agita durante 5 minutos para la completa disolución del calcipotriol y el BDP.

Tabla 2: Las formulaciones H-N sin la contribución en peso del propelente contenían 0,005 % p/p de calcipotriol, 0,064 % p/p de dipropionato de betametasona.

Ingredientes (mg/g)	Composiciones en aerosol						
	H	I	J	K	L	M	n
Calcipotriol	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
BDP	0,251	0,263	0,251	0,263	0,251	0,263	0,263
Parafina blanda blanca	378,6	396,7	359,1	376,2	374,7	392,6	376,2
Parafina líquida	11,7	12,3	11,7	12,3	11,7	12,3	12,3
Dimetil éter	609,4	274,2	609,4	274,2	609,4	274,2	274,2
n-butano	0,0	316,5	0,0	316,5	0,0	316,5	316,5
Triglicéridos de cadena media	0,0	0,0	19,5	20,5	0,0	0,0	0,0
Alcohol oleílico	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9	4,1	0,0
Miristato de isopropilo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	20,5
α -tocoferol	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008

Ejemplo 2

Ensayos clínicos de eficacia

La Composición G del ejemplo 1 se ensayó en un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado por vehículo que consistía en una fase de tratamiento abierto con control activo (cuatro semanas), una fase de gestión proactiva aleatorizada y doble ciego (52 semanas) y un periodo de seguimiento de ocho semanas.

Después de la fase de selección, los sujetos considerados elegibles para el ensayo (adultos con psoriasis vulgar en el tronco y/o extremidades calificada al menos como "leve" de acuerdo con la PGA, BSA 2-30 % y m-PASI de al menos 2) se inscribieron en la fase inicial abierta, en la que aplicaron la Composición G una vez al día sobre las lesiones psoriásicas en el tronco y/o las extremidades durante hasta 4 semanas.

- Los sujetos que lograron el éxito del tratamiento (puntuación PGA de "limpio" o "casi limpio" con al menos una mejora de 2 grados desde el inicio del estudio) en la semana 4 se aleatorizaron en una proporción de 1:1 a una fase de mantenimiento de 52 semanas con la Composición G o vehículo (IP de mantenimiento) dos veces por semana.
- El ensayo se interrumpió para los sujetos que no logran el éxito del tratamiento después de hasta 4 semanas de tratamiento una vez al día (es decir, no respondedores).

Durante la fase de mantenimiento aleatorizado, los sujetos se aplicaron mantenimiento IP dos veces por semana con 3 o 4 días de diferencia (días fijos) en todas las áreas del tronco y las extremidades en las que las lesiones se han blanqueado o casi blanqueado después de la fase abierta inicial o después del tratamiento de recaída. Los sujetos se evaluaron regularmente en visitas clínicas (cada 4 semanas como máximo). Además, si en opinión del sujeto se producía una recaída (exacerbación de la psoriasis) entre dos visitas mensuales regulares, el sujeto se evaluaba por el investigador en una visita no programada.

Después de la confirmación de una recaída, se proporcionaba al sujeto la Composición G y se le pedía que la aplicara al área o áreas activas del tronco y/o las extremidades, independientemente de si esas áreas estaban activas al inicio del estudio o si eran lesiones nuevas. La Composición G se aplicaba una vez al día en las áreas activas durante hasta 4 semanas. Si se volvían activas áreas adicionales durante el tratamiento de rescate, estas se trataban una vez al día con la Composición G. Durante una recaída, las áreas que no estaban activas continuaban con el tratamiento de mantenimiento dos veces por semana.

- Si se lograba una puntuación de "blanqueada"/"casi blanqueada" de acuerdo con la PGA después de hasta 4 semanas, se reiniciaba el régimen de mantenimiento dos veces por semana en la(s) área(s) ahora "blanqueadas"/"casi blanqueadas" de acuerdo con el esquema de aleatorización.
- Si no se lograba una puntuación de "blanqueada"/"casi blanqueada" de acuerdo con la PGA después de hasta 4 semanas de administración una vez al día de la Composición G, el sujeto abandonaba el ensayo.

Criterio de elegibilidad: ≥ 18 años; psoriasis vulgar en tronco y/o extremidades, con afectación del 2-30 % del área de superficie corporal; PGA al menos "leve" y puntuación de índice de extensión y gravedad de psoriasis modificada ≥ 2

en la visita 1.

- El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido hasta la primera recaída (PGA al menos "leve"). Criterios de valoración secundarios: número de recaídas y proporción de días en remisión (PGA "blanqueada" o "casi blanqueada") durante la fase de gestión proactiva. También se evaluó la seguridad, incluidos los eventos adversos relacionados con los esteroides, como estrías, atrofia de la piel y supresión del eje hipotalámico pituitario suprarrenal (HPA) (se realizaron ensayos del eje HPA en un subconjunto de pacientes en las semanas 0, 4, 28 y 56) (los resultados completos se informan por separado).
- Para cada sujeto, el peso de la medicación usada para cada intervalo de visita se determinó calculando la diferencia entre el peso de un conjunto de botes llenos dispensados y el peso de los botes devueltos.

Resultados

- En total, se aleatorizaron 545 pacientes para que recibieran la Composición G o el vehículo, de los cuales 521 lograron el éxito del tratamiento en la fase abierta y constituyeron el conjunto de análisis completo (Composición G n=256; vehículo n=265); 251 (46,1 %) de los 545 pacientes aleatorizados completaron el estudio. Las características de la enfermedad en la aleatorización fueron similares entre los grupos de tratamiento. El 82 % de los pacientes aleatorizados tenían una puntuación de PGA "moderada" al inicio del estudio.

La mediana del tiempo hasta la primera recaída fue de 56 días frente a 30 días para la Composición G y el vehículo, respectivamente.

El riesgo de primera recaída se redujo en un 43 % con la Composición G frente al vehículo (HR, 0,57; IC del 95 %, 0,47-0,69; P<0,0001).

El índice de recaída durante un año se redujo en un 46 % (IC del 95 %, 37-54 %; P<0,001) para el grupo de la Composición G frente a vehículo; el número medio previsto de recaídas durante un año fue de 4,0 frente a 7,5, Composición G y vehículo, respectivamente.

Los pacientes del grupo de la Composición G tuvieron un 11 % más de días en remisión que los pacientes en el grupo de vehículo (P<0,0001). Durante un año, esto corresponde a 41 días adicionales en remisión (IC del 95 %, 29-51 días). La Composición G se toleró bien durante el periodo de estudio de 52 semanas. La incidencia del efecto rebote fue menor en el grupo de la Composición G en comparación con el vehículo. No se informaron casos nuevos de estrías, atrofia de la piel o supresión del eje HPA clínicamente significativa en ninguno de los grupos de tratamiento.

El tratamiento proactivo a largo plazo durante 52 semanas con la Composición G fue superior en la prolongación del tiempo hasta la primera recaída, la reducción del número de recaídas y el aumento de los días en remisión frente al vehículo en adultos con psoriasis vulgar.

Además, durante un periodo de tratamiento de 52 semanas medido como g de medicación al día, los pacientes tratados dos veces por semana entre recaídas usaron un 6 % en peso menos de la Composición G.

Ejemplo 3

Seguridad de los ensayos clínicos

Los pacientes que lograron el éxito del tratamiento (evaluación global del médico de la gravedad de la enfermedad [PGA] "blanqueada"/"casi blanqueada" con una mejora de ≥ 2 grados desde el inicio del estudio) después de la Composición G una vez al día durante hasta 4 semanas, se aleatorizaron 1:1 para Composición G o vehículo dos veces por semana durante 52 semanas. Criterio de elegibilidad: ≥ 18 años; psoriasis en tronco y/o extremidades al menos "leve" por PGA; con afectación del 2 al 30 % del área de superficie corporal (BSA); puntuación de índice de extensión y gravedad de psoriasis modificada (mPASI) ≥ 2 . Criterios adicionales para el subgrupo del eje HPA: psoriasis en tronco y/o extremidades al menos "moderada" por PGA; con afectación del 10-30 % de BSA; función normal del eje HPA.

se aleatorizaron 545 pacientes para Composición G (N = 272) o vehículo (n=273). Las características en la aleatorización fueron similares entre los grupos. El índice de EA por 100 pacientes/año fue de 165,1 y 156,1, grupos de Composición G y vehículo, respectivamente. El índice de EA grave por 100 paciente/año fue bajo y comparable (8,2, Composición G; 7,8, vehículo), al igual que el índice de EA relacionado con el tratamiento (2,7, Composición G; 4,5, vehículo). Dos EA (coriorretinopatía y dolor de piel) se consideraron relacionados con el uso de corticosteroides a largo plazo. Tres pacientes (2 Composición G [0,7 %]; 1 vehículo [0,4 %]) experimentaron EA que obligaron a la interrupción. Se produjo efecto rebote a los dos meses de entrar en la fase de gestión proactiva en seis y siete pacientes, Composición G y vehículo, respectivamente. El efecto rebote fue cuatro veces más probable con el vehículo (n=17) en comparación con la Composición G (n=4) después de la recaída. No se observó ningún efecto

clínicamente relevante sobre el metabolismo del calcio o el eje HPA mediante análisis de subgrupos.

5 HRQoL (calidad de vida relacionada con la salud) se evaluó usando la herramienta EuroQol-5D para la psoriasis (EQ-5D-5L-PSO) (0-1; 0 = peor estado de salud, 1 = mejor estado de salud) y el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) (0-30; 0 = sin deterioro de la calidad de vida, 30 = deterioro máximo). La gravedad de los síntomas percibida por el paciente se evaluó usando el inventario de síntomas de psoriasis (PSI) (0-32; 0 = sin gravedad, 32 = gravedad alta).

10 Se observaron mejoras estadística y clínicamente significativas en todas las medidas de PRO (resultado informado por el paciente) para el tratamiento de brotes durante la fase abierta. Específicamente, la diferencia media (desviación estándar [SD]) desde el inicio del estudio hasta la semana 4 fue de -8,97 (6,18) para las puntuaciones de PSI, de -6,02 (5,46) para las puntuaciones de DLQI y de 0,11 (0,15) para las puntuaciones de EQ-5D. Las mejoras de PRO se mantuvieron durante las siguientes 52 semanas de tratamiento aleatorio, para las ramas de manejo tanto proactivo como reactivo, en las tres herramientas de evaluación de PRO. Después de la mejora inicial durante el tratamiento de brotes de 4 semanas, los pacientes que recibieron tratamiento reactivo tuvieron puntuaciones medias de área bajo la curva (AUC) estadísticamente significativamente más altas, tanto para DLQI (15 % [p=0,007]) como para PSI (inventario de síntomas de psoriasis) (15 % [p=0,0128]), en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento proactivo durante la fase de mantenimiento. Además, los pacientes que recibieron tratamiento reactivo también tuvieron una puntuación de AUC media de EQ-5D más baja en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento proactivo (1 % [p=0,0842]) durante la fase de mantenimiento.

Tabla 1: Cambios en las puntuaciones de PSI, DLQI y EQ-5D en el tratamiento de los brotes desde el inicio del estudio hasta la semana 4

	Inicio del estudio		Semana 4		Diferencia		Significación estadística
	N	Media (SD)	N	Media (SD)	N	Media (SD)	Valor de P
PSI	471	12,5 (6,15)	360	3,36 (3,66)	330	-8,97 (6,18)	<0,0001
DLQI	519	8,63 (6,19)	516	2,64 (3,31)	515	-6,02 (5,46)	<0,0001
EQ-5D	518	0,80 (0,17)	515	0,90 (0,14)	513	0,11 (0,15)	<0,0001

25 Tabla 2: Puntuaciones medias de PSI, DLQI y EQ-5D AUC en ramas proactiva y reactiva y diferencias durante la fase de mantenimiento

	Proactiva	Reactiva	Diferencia	Significación estadística
PSI	4,99	5,74	-0,75	P=0,0128
DLQI	2,95	3,40	-0,45	P=0,007
EQ-5D	0,89	0,88	0,01	P=0,0842

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica anhidra que comprende
- 5 portador lipídico farmacéuticamente aceptable que comprende:
- aproximadamente el 0,005 % p/p de calcipotriol o aproximadamente el 0,00522 % p/p de calcipotriol monohidrato,
 10 aproximadamente el 0,064 % p/p de dipropionato de betametasona, y
 vaselina;
- y, además de dicho portador lipídico farmacéuticamente aceptable, un propelente farmacéuticamente aceptable; para su uso en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con psoriasis,
 15 en donde, cuando el paciente con psoriasis está en remisión, entonces dicha composición farmacéutica se administra dos veces por semana, en donde dos veces por semana significa administración dos veces a la semana con 2 a 3 días entre administraciones, y
 en donde se logra un resultado terapéutico mejorado en comparación con pacientes a los que no se administra dicha composición farmacéutica cuando están en remisión.
- 20 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el resultado terapéutico mejorado es una reducción en el número de brotes de hasta el 37-54 %.
3. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el resultado terapéutico mejorado es un aumento en el número de días hasta la recaída del 80-90 %.
- 25 4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el resultado terapéutico mejorado es un 5-15 % más de días en remisión.
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1-4, en donde el portador lipídico farmacéuticamente aceptable comprende además parafina líquida.
- 30 6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la composición comprende además un codisolvente oleoso.
- 35 7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el codisolvente oleoso comprende al menos uno de
- (a) un compuesto de fórmula general I: $H(OCH_2C(CH_3)_xOR^1)$ en donde R^1 es un alquilo C_{1-20} de cadena lineal o ramificada, y x es un número entero de 2 a 60, inclusive;
 40 (b) un éster isopropílico de un ácido alcanoico o alquenoico C_{10-18} de cadena lineal o ramificada;
 (c) un diéster de propilenglicol de un ácido alcanoico o alquenoico C_{8-14} ;
 (d) un alcohol o alqueno C_{8-24} lineal o ramificado;
 (e) un aceite vegetal; y
 45 (f) una N-alquilpirrolidona o N-alquilpiperidona.
8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la N-alquilpirrolidona es N-metilpirrolidona.
9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el aceite vegetal son triglicéridos de
 50 cadena media.
10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el codisolvente oleoso comprende polioxipropileno-11-estearil éter.
- 55 11. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el propelente es el 30-80 % p/p, el 40-70 % p/p o el 55-65 % p/p de la composición total.
12. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el propelente farmacéuticamente aceptable comprende un alcano C_{3-5} .
- 60 13. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el propelente farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad suficiente para disolver el calcipotriol o calcipotriol monohidrato y/o el dipropionato de betametasona.
- 65 14. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el propelente farmacéuticamente aceptable comprende dimetil éter.

15. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el portador lipídico farmacéuticamente aceptable comprende:

5 75-95 % p/p de parafina blanda blanca,
0,5-10 % p/p de parafina líquida y
del 0 al 10 % p/p de un codisolvente;
y
10 el propelente está presente en una cantidad correspondiente al 30-80 % p/p de la composición total.

16. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el portador lipídico farmacéuticamente aceptable comprende:

15 85-95 % p/p de parafina blanda blanca,
del 0,5 al 10 % p/p de parafina líquida y
del 0 al 10 % p/p de un codisolvente;
y
el propelente está presente en una cantidad correspondiente al 40-70 % p/p de la composición total.

20 17. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde El portador lipídico farmacéuticamente aceptable que comprende:

25 85-95 % p/p de parafina blanda blanca,
0,5-10 % p/p de parafina líquida y
del 0,5 al 10 % p/p de un codisolvente;
y
el propelente está presente en una cantidad correspondiente al 55-65 % p/p de la composición total.

30 18. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde, el portador lipídico farmacéuticamente aceptable comprende:

35 85-95 % p/p de parafina blanda blanca,
1-3 % p/p de parafina líquida y
3-7 % p/p de un codisolvente;
y
el propelente está presente en una cantidad correspondiente al 55-65 % p/p de la composición total.

19. Las composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el portador lipídico farmacéuticamente aceptable comprende:

40 92 % p/p de parafina blanda blanca,
2 % p/p de parafina líquida y
5 % p/p de polioxipropileno-11-estearil éter;
y
45 el propelente está presente en una cantidad correspondiente al 58-62 % p/p de la composición total.

20. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15-19 en donde el propelente comprende dimetil éter.

50 21. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15-20 en donde el propelente comprende butano o una mezcla de butano y propano.

22. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 que comprende un antioxidante.