

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 812 451**

51) Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01) **A61K 31/4436** (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2016 PCT/US2016/035991**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16205001**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2016 E 16729470 (1)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3310389**

54) Título: **Composiciones tópicas que comprenden un corticosteroide y un retinoide para tratar la psoriasis**

30) Prioridad:

18.06.2015 US 201562181481 P

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2021

73) Titular/es:

**BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED (100.0%)
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, IE**

72) Inventor/es:

**DOW, GORDON J.;
PILLAI, RADHAKRISHNAN y
BHATT, VARSHA**

74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 812 451 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 tópicas que comprenden un corticosteroide y un retinoide para tratar la psoriasis

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos núm. 62/181,481, presentada el 18 de junio de 2015.

10 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a composiciones tópicas para usar en el tratamiento de la psoriasis. En particular, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden una combinación de ingredientes activos para usar en el tratamiento de la psoriasis. Más particularmente, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden una combinación de un corticosteroide y un retinoide para usar en el tratamiento de la psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel que afecta aproximadamente al 2 - 4 por ciento de la población mundial. Más de siete millones de personas en los Estados Unidos están afectadas. Si bien la patogenia de la psoriasis aún no se ha elucidado por completo, la evidencia significativa indica que los cambios epidérmicos se producen como una respuesta secundaria a los infiltrados inmunitarios celulares en la piel. La psoriasis se caracteriza por áreas discretas de inflamación de la piel con enrojecimiento, engrosamiento, descamación intensa y, en algunos casos, picazón. La enfermedad tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los individuos afectados, tanto física como psicológicamente. Hoy en día no hay cura para la psoriasis, y el tratamiento está dirigido a reducir la gravedad y extensión de las placas psoriásicas y los síntomas relacionados. La medición primaria del éxito del tratamiento usada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para evaluar los productos para el tratamiento de la psoriasis es una mejora general significativa en la gravedad de la psoriasis según la Evaluación Global de los Investigadores.

La terapia sistémica tal como el metotrexato, o productos biológicos tal como el etanercept, el adalimumab, el infliximab, etc., son el tratamiento preferido cuando la afectación de la piel es extensa; por ejemplo, diez por ciento de la superficie corporal o más. Un gran número de personas que padecen de psoriasis tienen una enfermedad menos extensa, y los medicamentos tópicos se consideran una alternativa más segura y prudente en la mayoría de estos casos. Entre las terapias tópicas se encuentran los corticosteroides antiinflamatorios; particularmente, los súper potentes tal como el propionato de halobetasol, los derivados de la vitamina D, tal como el calcipotrieno, un retinoide conocido como tazaroteno y el alquitrán de hulla. Cada una de las terapias tópicas tiene cierto grado de efectividad, pero cada una tiene limitaciones en el grado de mejora de las placas psoriásicas que se puede lograr o la aparición de efectos adversos.

El propionato de halobetasol (un corticosteroide tópico) está disponible comercialmente y se ha usado para tratar la psoriasis durante aproximadamente 20 años o más con una concentración de 0,05 % en una variedad de formas de dosificación, tal como cremas y ungüentos. El halobetasol es bastante efectivo para mejorar los signos y síntomas de la psoriasis; sin embargo, los efectos adversos locales y sistémicos limitan su uso crónico. La duración del tratamiento está limitada a 2 semanas por la FDA, y los signos y síntomas de la psoriasis a menudo regresan (empeoran) después del final del tratamiento.

Durante muchos años, el tazaroteno (un retinoide) ha estado disponible comercialmente y se ha usado para tratar la psoriasis tópicamente como cremas y geles de 0,05 % y 0,1 %. El tazaroteno generalmente muestra efectividad moderada en la psoriasis; sin embargo, su uso en la psoriasis está severamente limitado por la irritación local de la piel. Los dermatólogos tratan la psoriasis y logran buenos resultados clínicos mediante el uso de la terapia secuencial con un corticosteroide por la mañana y el tazaroteno aplicado por la noche.

El documento US 2014/0349981 A1 describe composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden una combinación de bexaroteno (un retinoide) y un corticosteroide para usar en el tratamiento de trastornos de la piel.

Lebwohl y otros, describen que un tratamiento de combinación con gel de tazaroteno y ungüento de propionato de clobetasol puede usarse para terapia de mantenimiento en pacientes con psoriasis (Lebwohl y otros, Int. J. Dermatol. 2001, 40, 64-66).

Similarmente, se sabe que la crema de tazaroteno y la espuma de valerato de betametasona se pueden usar en combinación para el tratamiento de la psoriasis de tipo placa localizada (Dhawan y otros, J. Drugs Dermatol, 2005, 4, 228-230).

En el documento US 2012/0129824 A1 se describe que la potencia de un corticosteroide tópico en un producto farmacéutico puede mantenerse tras la reducción de la concentración del corticosteroide, si el corticosteroide se

proporciona en una formulación que contiene un componente de oleoso líquido que incluye un éster de ácido dicarboxílico y/o un éster de ácido monocarboxílico.

5 El documento CN 1528313A describe una composición farmacéutica tópica para usar en el tratamiento de la psoriasis, que comprende tazaroteno en una cantidad de 0,025 a 0,1 % por ciento en peso y un corticosteroide en una cantidad de 0,01 a 0,2 % por ciento en peso.

10 Todavía existe la necesidad de medicamentos tópicos más efectivos y seguros con efectos adversos reducidos para el tratamiento de la psoriasis.

Resumen de la invención

En general, la presente invención proporciona composiciones tópicas para usar en el tratamiento de la psoriasis.

15 Más precisamente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas tópicas para usar en el tratamiento de la psoriasis que comprenden (a) propionato de halobetasol a una concentración de 0,005-0,03 por ciento en peso de la composición; (b) tazaroteno a una concentración de 0,005-0,049 por ciento en peso de la composición; y (c) un portador dermatológicamente aceptable.

20 Además se describen en la presente descripción composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden una combinación de: (a) halobetasol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un tazaroteno o una sal de ácido tazaroténico farmacéuticamente aceptable o un éster no etílico de ácido tazaroténico farmacéuticamente aceptable, y métodos que usan el mismo, para usar en el tratamiento de la psoriasis; en donde cada uno de: (a) halobetasol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) el tazaroteno o una sal de ácido tazaroténico farmacéuticamente aceptable o un éster no etílico de ácido tazaroténico farmacéuticamente aceptable está presente en la composición a una concentración positiva de menos de 0,09 % basado en el peso de la composición. Un éster no etílico de ácido tazaroténico es un éster de ácido tazaroténico que no es el éster etílico. Por ejemplo, un éster no etílico puede ser metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, arilo, fenilo o naftilo éster. Por ejemplo, la concentración de halobetasol o una sal farmacéuticamente aceptable está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,049 por ciento en peso (" % en peso"); y la concentración de tazaroteno o una sal de ácido tazaroténico farmacéuticamente aceptable está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,049 % en peso.

35 Otros elementos y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de los dibujos adjuntos y la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

40 En general, la presente invención proporciona composiciones tópicas para usar en el tratamiento de la psoriasis.

A lo largo de esta descripción, a menos que se indique lo contrario, la concentración de un ingrediente de la composición es en por ciento en peso de la composición total.

45 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas tópicas para usar en el tratamiento de la psoriasis que comprenden: (a) propionato de halobetasol a una concentración de 0,005-0,03 por ciento en peso de la composición; (b) tazaroteno a una concentración de 0,005-0,049 por ciento en peso de la composición; y (c) un portador dermatológicamente aceptable.

50 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica tópica de la presente invención para usar en el tratamiento de la psoriasis en pacientes que padecen psoriasis en placas de moderada a grave.

55 En otro aspecto más, se proporciona una composición farmacéutica tópica de la presente invención para usar en el tratamiento de la psoriasis en pacientes con psoriasis que cubre hasta aproximadamente el 12 por ciento del área de la superficie corporal.

60 Los inventores han descubierto inesperadamente que una composición dermatológica tópica que comprende propionato de halobetasol (un agente dermatológico modulador de la respuesta inmune) y tazaroteno (un agente antiproliferativo) es sinérgicamente más eficaz que las eficacias combinadas de las composiciones, que comprende cada una solo uno de los ingredientes activos en el tratamiento de la psoriasis. Un ingrediente activo (propionato de halobetasol) es un corticosteroide, y el otro ingrediente activo (tazaroteno) es un retinoide. Los corticosteroides también se conocen alternativamente como esteroides, corticoides o glucocorticosteroides.

La clasificación de los corticosteroides y sus ejemplos se describen en la Tabla 1.

65

Tabla 1

Clase 1 - Corticosteroides Tópicos Superpotentes	
5	Propionato de clobetasol
	Dipropionato de betametasona
	Propionato de halobetasol
	Fluocinonida
10	Diacetato de diflorasona

El propionato de clobetasol y el propionato de halobetasol se han usado para tratar las dermatosis que responden a los esteroides, incluida la psoriasis, siempre a una concentración de 0,05 %, en diversas formas de dosificación, como ungüentos, cremas, soluciones, aerosoles y geles.

El dipropionato de betametasona se ha usado para tratar las dermatosis que responden a los esteroides, incluida la psoriasis, siempre a una concentración de 0,064 % equivalente a 0,05 % de betametasona, en varias formas de dosificación, como ungüentos, cremas, geles y lociones.

La fluocinonida se ha usado para tratar las dermatosis que responden a los esteroides, incluida la psoriasis, en diversas concentraciones que van de 0,001 % a 0,1 %, en diversas formas de dosificación, como ungüentos, cremas, geles y soluciones. Solo las formulaciones a 0,1 % han sido clasificadas como superpotentes.

El diacetato de diflorasona se ha usado para tratar las dermatosis que responden a los esteroides, incluida la psoriasis, a diversas concentraciones del 0,05 %, como un ungüento y como una crema. Solo la formulación de ungüento ha sido clasificada como superpotente.

La supresión del eje HPA por el uso a largo plazo de preparaciones tópicas que contienen propionato de clobetasol y propionato de halobetasol y otros corticosteroides súper potentes ha limitado la duración de la terapia permitida por la FDA. La duración de la terapia permitida en el etiquetado de los corticosteroides tópicos súper potentes normalmente se limita a dos semanas.

En la presente invención, el propionato de halobetasol está presente a una concentración inferior a la que se usa actualmente en las formulaciones tópicas. La formulación contiene propionato de halobetasol a una concentración de 0,005-0,03 p/p.

En ciertas modalidades de la presente invención, el propionato de halobetasol está presente en la composición a una concentración en el intervalo de 0,005 a 0,025 % en peso, o de 0,005 a 0,015 % en peso, o de 0,005 a 0,01 % en peso.

Además, el tazaroteno se incluye en una composición de la presente invención. El tazaroteno, el bexaroteno y el adapaleno se conocen comúnmente como retinoides de tercera generación.

Un retinoide que pertenece al grupo conocido como retinoides de segunda generación (tal como el etretinato y la acitretina) puede usarse en una composición para pacientes que padecen la afección psoriásica.

En la presente invención, el tazaroteno está presente a una concentración inferior a la que se usa actualmente en las formulaciones tópicas. El tazaroteno se incluye en una composición de la presente invención a una concentración de 0,005-0,049 % en peso.

En ciertas modalidades de la presente invención, el tazaroteno está presente en la composición a una concentración en el intervalo de 0,005 a 0,045 % en peso, o de 0,005 a 0,04 % en peso, o de 0,005 a 0,03 % en peso, o de 0,005 a 0,02 % en peso, o de 0,005 a 0,01 % en peso, o de 0,01 a 0,049 % en peso, o de 0,01 a 0,045 % en peso, o de 0,02 a 0,045 % en peso, o de 0,03 a 0,045 % en peso.

En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende una combinación de: (a) propionato de halobetasol; y (b) tazaroteno, para usar en el tratamiento de la psoriasis; en donde (a) el propionato de halobetasol está presente en la composición a una concentración en el intervalo de 0,005 a 0,025 % en peso, o de 0,01 a 0,025 % en peso; y (b) el tazaroteno está presente en la composición a una concentración en el intervalo de 0,001 a 0,049 % en peso, o de 0,01 a 0,049 % en peso, o de 0,01 a 0,045 % en peso, o de 0,02 a 0,04 % en peso, o de 0,02 a 0,045 % en peso, o de 0,03 a 0,045 % en peso.

En otro aspecto más, la composición farmacéutica comprende una combinación de: (a) propionato de halobetasol a una concentración de 0,01 % en peso; y (b) tazaroteno a una concentración de 0,045 % en peso, para usar en el tratamiento de la psoriasis.

En un aspecto, una composición farmacéutica tópica de la presente invención está en forma de dosificación de gel, emulsión (que incluye loción, crema y leche), champú, espuma, suspensión, líquido, aerosol, pasta o ungüento. En ciertas modalidades preferidas, una composición farmacéutica tópica de la presente invención es una emulsión de aceite en agua, en la que una fase oleosa interna se dispersa en una fase acuosa continua. Alternativamente, también se contemplan las emulsiones de agua en aceite en agua, agua en aceite y aceite en agua en aceite. La emulsión puede ser una macroemulsión, una microemulsión o una nanoemulsión. También se contemplan otras formulaciones en las que una fase oleosa y una fase acuosa coexisten dentro de la formulación, tal como una emulsión multivesicular, que no es una emulsión verdadera, descrita en Espinoza, Patente de Estados Unidos núm. 6,709,663. También se contempla una dispersión liposomal en un gel, crema u otra forma de dosificación. También se contemplan otras formulaciones en las que los ingredientes líquidos no polares y polares, con o sin ingredientes semipolares, coexisten con la formulación.

Además de los ingredientes activos descritos anteriormente, una composición de la presente invención comprende uno o más excipientes dermatológicamente aceptables, tales como aceites líquidos, ceras, agentes modificadores de la viscosidad, agentes espesantes, agentes gelificantes, alcoholes, tensioactivos, agentes quelantes, tampones, conservantes, humectantes, emolientes, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, emulsionantes, agentes humectantes, estabilizadores, ajustadores de pH, solventes o cosolventes.

La formulación de la invención puede contener convenientemente un agente espesante para proporcionar viscosidad de manera que la formulación se pueda proporcionar en forma de una loción, gel, crema o ungüento. Preferentemente, pero no necesariamente, el agente espesante es miscible o soluble en un fluido acuoso. Los ejemplos no limitantes de agentes espesantes adecuados incluyen acacia, ácido algínico y sus sales, ácido hialurónico y sus sales, carbómeros (también conocidos como polímeros de carboxivinilo, que son ácido poliacrílico reticulado), carboximetilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, poloxámeros, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, tragacanto, goma de xantano, silicato de aluminio y magnesio y bentonita. El agente espesante también puede residir en el aceite o en la porción lipofílica de la formulación. Los ejemplos de agentes espesantes lipofílicos adecuados incluyen alcohol cetílico, alcohol estearílico, estearato de glicerilo, cera de abejas blanca, cera microcristalina, polímeros de poliisobutano hidrogenado y cera emulsionante.

Un grupo adecuado de agentes espesantes son los carbómeros, como Carbopol® y policarbofilo (The Lubrizol Corporation, Wickliffe, Ohio). Los homopolímeros Carbopol® son polímeros de ácido acrílico reticulado con alil sacarosa o alilpentaeritritol. Los copolímeros Carbopol® son polímeros de ácido acrílico y acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀ reticulado con alilpentaeritritol. Los interpolímeros Carbopol® son homopolímeros o copolímeros de carbómero que contienen un copolímero en bloque de polietilenglicol y un éster de ácido alquilo de cadena larga. Noveon® policarbofilo es un polímero de ácido acrílico reticulado con divinilglicol.

Se incluye un tensioactivo o emulsionante, si se desea o se requiere. Los tensioactivos aniónicos, catiónicos o no iónicos farmacéuticamente aceptables pueden incluirse en una composición de la presente invención. Se prefieren los tensioactivos no iónicos. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos no iónicos son Octoxinol (también conocido como Macrogol tetrametilbutilfenil éter, octilfenoxi polietoxietanol o polioxietilen octilfenil éter), tal como Octoxinol 1, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 30, 40, 70 (en donde el número indica el número de unidades de oxietileno que se repiten) u otros Octoxinolos que comprenden diferentes números de unidades de oxietileno que se repiten en la cadena lateral, los ésteres de sorbitán (tal como el monooleato de sorbitán y el monoestearato de sorbitán, comúnmente conocidos por sus nombres comerciales Span 80 y Span 60), polisorbatos (tal como polisorbato 80 (monooleato de polioxietilen sorbitano), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietilen sorbitano), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilen sorbitano), comúnmente conocidos por sus nombres comerciales de Tween® 80, Tween® 60, Tween® 20), poloxámeros (polímeros en bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno, tal como los comúnmente conocidos por sus nombres comerciales de Pluronic®; por ejemplo, Pluronic® F127 o Pluronic® F108), o poloxaminas (polímeros en bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno unidos a etilendiamina, tal como los comúnmente conocidos por sus nombres comerciales de Tetronic®; por ejemplo, Tetronic® 1508 o Tetronic® 908, etc.), otros tensioactivos no iónicos tal como Brij® (polioxietilen alquil éter que tiene una fórmula de CH₃-(CH₂)₁₀₋₁₆-(O-C₂H₄)₁₋₂₅-OH), Myrj® (ácido esteárico esterificado con polioxietileno que tiene 40-100 unidades de oxietileno que se repiten) y alcoholes grasos de cadena larga (por ejemplo, alcohol olefílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol docosahexaenoilo, etc.) con cadenas de carbono que tienen aproximadamente 12 o más átomos de carbono (por ejemplo, tal como de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono).

Además, se pueden usar emulsionantes poliméricos tal como los conocidos con el nombre comercial Pemulen™ (The Lubrizol Corporation, Wickliffe, Ohio). Estos son polímeros de ácido acrílico, modificados por acrilatos de alquilo de cadena larga (C₁₀-C₃₀) y reticulados con alilpentaeritritol.

Se puede usar un emulsionante aniónico, tal como oleato de sodio o potasio, estearato de trietanolamina, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y docusato de sodio. Menos preferidos son los emulsionantes catiónicos tales como las sales de amonio cuaternario. Todavía otros emulsionantes incluyen monoestearato de glicerilo, monooleato de polioxietileno, monoestearato de polioxietileno, monolaurato de polioxietileno, oleato de potasio, lauril sulfato de sodio, oleato de sodio, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato

de sorbitán, triestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monolaurato de polioxietilensorbitán, monopalmitato de polioxietilensorbitán, monoestearato de polioxietilensorbitán, tristearato de polioxietilensorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán y trioleato de polioxietilensorbitán.

La formulación contiene convenientemente un humectante dermatológicamente aceptable tal como glicerina, sorbitol, hexilenglicol, propilenglicol o urea. Además, la formulación puede contener un emoliente tal como petrolato, lanolina, aceite mineral, aceite mineral ligero, ácido esteárico, ciclometicona o dimeticona. Los agentes quelantes tales como EDTA y sus sales pueden incluirse en una formulación de la presente invención.

El componente de aceite líquido de la composición incluye uno o más materiales que son prácticamente insolubles o insolubles en agua y que son líquidos a temperatura ambiente. Por ejemplo, en una modalidad, el componente de aceite líquido de la composición incluye uno o más materiales que son prácticamente insolubles o insolubles en agua y que son líquidos a temperatura ambiente de 22 °C. El componente de aceite líquido puede seleccionarse de uno o más ingredientes del grupo que consiste en ésteres de ácido dicarboxílico ("DCAE"), ésteres de ácido monocarboxílico ("MCAE"), aceite de hígado de pescado, triglicéridos de cadena larga (en donde cada cadena lateral tiene 14-18 carbonos, tal como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón o derivados de los mismos), diésteres de propilenglicol, triglicéridos de cadena media (tal como aquellos en donde cada cadena lateral tiene 8-10 carbonos; por ejemplo, triglicéridos de ácido cáprico/caprílico), hidrocarburos como aceite mineral, aceite mineral ligero, escualeno y escualano, alcoholes grasos (tal como octildodecanol y alcohol isoestearílico) y ácidos grasos (tal como ácido isoestearico y ácido oleico).

En algunas modalidades, el componente de aceite líquido comprende un éster de ácido dicarboxílico y aceite mineral ligero. En algunas otras modalidades, el componente de aceite líquido comprende uno o más triglicéridos de cadena larga.

La formulación puede incluir otros líquidos lipofílicos en una cantidad que sea suficiente para ser miscible con el éster de ácido dicarboxílico y/o el éster de ácido monocarboxílico. El líquido lipofílico puede ser un emoliente tal como aceite de lanolina, aceite mineral, aceite mineral ligero, ácido isoestearico, escualeno, octildodecanol, aceite de coco fraccionado, ciclometicona o dimeticona.

Además del componente de aceite líquido, la formulación puede contener ingredientes insolubles en agua o prácticamente insolubles que no son líquidos a temperatura ambiente, pero son solubles en el componente de aceite líquido.

Un DCAE que es adecuado para la presente invención tiene la fórmula $R_1OOC-(CH_2)_n-COOR_2$, en donde R_1 y R_2 son grupos alquilo que contienen entre 1 y 4 carbonos o grupos arilo y pueden ser iguales o diferentes y en donde $(CH_2)_n$ es una cadena lineal o ramificada y n es entre 1 y 12. Los ejemplos de DCAE que contienen uno o más grupos arilo son los dibencil ésteres de ácidos dicarboxílicos. Un éster de ácido dicarboxílico preferido es el sebacato de dietilo, que tiene la fórmula $CH_3CH_2OOC-(CH_2)_8-COOCH_2CH_3$. Los ejemplos de otros ésteres de ácido dicarboxílico adecuados (donde R_1 y R_2 son los mismos) son los ésteres de dimetilo, dietilo, dipropilo, diisopropilo, dibutilo y diisobutilo tal como oxalato, malato, succinato, glutarato, adipato, pimelato, suberato y azalato. Los ejemplos de ésteres de ácido dicarboxílico adecuados (donde R_1 es diferente de R_2) son los ésteres metil etilo, metil propilo, metil butilo, metil isopropilo, etil propilo, etil butilo, etil isopropilo y propil butilo tales como oxalato, malato, succinato, glutarato, adipato, pimelato, suberato, azalato y sebacato.

Alternativamente, o en combinación con el DCAE, la formulación puede contener un MCAE. El MCAE que es adecuado para la presente invención tiene la fórmula $CH_3-(CH_2)_n-COOR_1$, en donde R_1 es un grupo alquilo que contiene entre 1 y 4 carbonos o un grupo arilo, y en donde $(CH_2)_n$ es una cadena lineal o ramificada y n es entre 1 y 12. Los ejemplos de tales ésteres de ácido monocarboxílico incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o un arilo tal como formiato de bencilo, acetato, propionato, butirato, valerato, laurato, miristato, palmitato y estearato. Los ejemplos de ésteres de ácido monocarboxílico preferidos son palmitato de isopropilo y miristato de isopropilo.

La fase oleosa líquida puede usarse beneficiosamente para disolver uno o más de los ingredientes activos dentro de la emulsión u otro tipo de formulación de la presente invención. En una modalidad, el propionato de halobetasol y el tazaroteno se disuelven en la fase oleosa líquida dentro de la formulación a temperatura ambiente. En otra modalidad, el propionato de halobetasol se disuelve en la fase oleosa líquida y el tazaroteno se suspende dentro de la formulación a temperatura ambiente. En otra modalidad más, el tazaroteno se disuelve en la fase oleosa líquida y el propionato de halobetasol se suspende dentro de la formulación a temperatura ambiente. En el caso en donde se suspende el propionato de tazaroteno o halobetasol en la formulación, se prefiere que el ingrediente activo suspendido se micronice, a saber, que el tamaño medio de partícula es preferentemente de aproximadamente 25 micras de diámetro o menos.

En un aspecto, una composición de la presente invención comprende los ingredientes a las concentraciones mostradas en la Tabla 2.

Tabla 2

Composiciones de la Presente Invención para Usar en el Tratamiento de la Psoriasis			
Ingrediente	Concentración (% en peso)		
Propionato de halobetasol			0,01-0,025
Tazaroteno			0,03-0,045
Emoliente, Solvente y/o Espesante			2-20
Emulsionante			1-5
Humectante			10
Espesante Polimérico			0,3-1
Adyuvantes Farmacéuticos			cantidad suficiente
Agua purificada			cantidad suficiente para 100

Los ejemplos no limitantes de composiciones de la presente invención se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Algunas Composiciones en Emulsión de la Presente Invención para Usar en el Tratamiento de la Psoriasis					
Ingrediente	Función	Concentración (% en peso)			Modalidad preferida
			Intervalo 1	Intervalo 2	
Propionato de halobetasol	Corticosteroide Clase 1		0,005-0,03	0,005-0,02	0,01
Tazaroteno	Retinoide		0,03-0,049	0,04-0,049	0,045
Sebacato de dietilo	Aceite líquido y Solvente		2-4	2,5-3,5	2,97
Aceite mineral ligero	Aceite líquido y Cosolvente		5-10	7,5-8,5	8,03
Monooleato de sorbitán	Agente Tensioactivo/E mulsionante		0,02-0,5	0,05-0,2	0,1
Solución de sorbitol, 70 %	Humectante		7-12	10-11	10,7
Metilparabeno	Conservante Antimicrobiano ⁽¹⁾		0,1-0,3	0,1-0,2	0,17
Propilparabeno	Conservante Antimicrobiano ⁽¹⁾		0,01-0,05	0,02-0,04	0,03
Edetato de dihidrato de sodio	Agente Quelante ⁽¹⁾		0,02-0,7	0,03-0,06	0,05
Copolímero de carbómero tipo B (por ejemplo, Pemulen™ TR-1)	Agente Emulsionante		0,2-0,7	0,3-0,5	0,4
Homopolímero de carbómero tipo A (por ejemplo, Carbómero 981)	Espesador		0,3-1	0,5-0,7	0,6
Hidróxido de sodio, Solución al 10 %	Agente de ajuste del pH ⁽¹⁾		cantidad suficiente para pH de 5,5 ± 0,5	cantidad suficiente para pH de 5,5 ± 0,5	cantidad suficiente para pH de 5,5 ± 0,5

ES 2 812 451 T3

Agua purificada	Portador		cantidad suficiente para 100	cantidad suficiente para 100	cantidad suficiente para 100
5 Nota: ⁽¹⁾ Estos ingredientes se clasifican ampliamente como Adyuvantes Farmacéuticos.					

Una loción que tiene una composición como se muestra en la Tabla 2 se preparó como sigue.

10 Se hizo una fase acuosa separada. En un recipiente de fabricación equipado con un implemento de mezcla (tal como una hélice) y control de temperatura, se combinaron agua purificada y dihidrato de edetato disódico y la mezcla se agitó hasta que se logró una solución transparente. Luego se añadieron a la mezcla sorbitol, metilparabeno y propilparabeno. La mezcla se mezcló continuamente y se calentó a aproximadamente 75 °C. La
15 mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución. Luego se retiró la mezcla de la fuente de calor y se dejó enfriar a menos de 40 °C con mezcla continua. Con una mezcla continua, se añadió Carbopol® 981 a la mezcla y se dispersó. La mezcla continuó hasta que el Carbopol® 981 estuvo completamente disperso e hidratado.

Se hizo una fase oleosa separada. En un recipiente equipado con un implemento de mezcla, tal como una hélice, se combinaron sebacato de dietilo, propionato de halobetasol y tazaroteno. La mezcla se agitó hasta que se logró una
20 solución. Con una mezcla continua, se añadieron aceite mineral ligero y monooleato de sorbitán. La mezcla continúa hasta que se obtiene una solución.

En un recipiente separado, se prepara una solución 1N de hidróxido de sodio.

25 Con una mezcla a alta velocidad, se añadió a la fase acuosa la fase oleosa que contenía los ingredientes activos (propionato de halobetasol y tazaroteno). Pemulen™ TR-1 se añadió lentamente a la mezcla. La mezcla continuó hasta que se obtuvo una emulsión homogénea. La velocidad de mezcla disminuyó y la mezcla continuó durante un tiempo adicional de 10 minutos a 1 hora. Con una mezcla continua, se añadió una cantidad apropiada de solución de hidróxido de sodio de manera incremental para obtener un pH de 5,5 ± 0,5. La mezcla continuó adicionalmente hasta que se obtuvo una loción homogénea, tal como durante 30 minutos a 3 horas.

30 Alternativamente, se puede añadir Pemulen™ TR-1 a la fase acuosa cuando se hizo.

35 Se realizó un estudio clínico en pacientes con psoriasis para comparar la eficacia de una composición de la presente invención que contiene propionato de halobetasol y tazaroteno ("IDP-118"); placebo ("Vehículo"); una composición que contiene solo propionato de halobetasol ("HP"); y una composición que contiene solo tazaroteno ("Taz"). Las composiciones para los estudios clínicos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Composiciones para los Estudios Clínicos					
Ingrediente	Función	Concentración (% en peso)			
		IDP-118 (Presente Invención)	Placebo (Vehículo)	Solo propionato de halobetasol	Solo tazaroteno
45 Propionato de halobetasol, micronizado	Ingrediente activo	0,01	0	0,01	0
50 Tazaroteno	Ingrediente activo	0,045	0	0	0,045
Sebacato de dietilo	Emoliente y Solvente	2,97	2,97	2,97	2,97
55 Aceite mineral ligero	Emoliente y Solvente	8,03	8,03	8,03	8,03
Monooleato de sorbitán	Agente Tensioactivo/Emuls ionante	0,1	0,1	0,1	0,1
60 Solución de sorbitol, 70 %	Humectante	10,7	10,7	10,7	10,7
Metilparabeno	Conservante Antimicrobiano	0,17	0,17	0,17	0,17
65 Propilparabeno	Conservante Antimicrobiano	0,03	0,03	0,03	0,03

	Edetato de dihidrato de sodio	Agente Quelante	0,05	0,05	0,05	0,05
5	Copolímero de carbómero tipo B (Pemulen™ TR-1)	Agente Emulsionante	0,4	0,4	0,4	0,4
10	Homopolímero de carbómero tipo A (Carbómero 981)	Espesador	0,6	0,6	0,6	0,6
15	Hidróxido de sodio	agente de ajuste del pH	cantidad suficiente para pH de 5,5 ± 0,5	cantidad suficiente para pH de 5,5 ± 0,5	cantidad suficiente para pH de 5,5 ± 0,5	cantidad suficiente para pH de 5,5 ± 0,5
	Agua purificada	Solvente	cantidad suficiente para 100			

20 Se realizó un estudio clínico doble ciego en el que ni el paciente con psoriasis ni el investigador conocían la identidad de la loción de prueba asignada. Las lociones marcadas a ciegas se aplicaron a las placas de psoriasis una vez al día. Todas las lociones de prueba fueron iguales, excepto por las diferencias en los ingredientes activos que se están estudiando. Aproximadamente 212 sujetos fueron asignados al azar en una relación 2:2:2:1 para recibir Loción IDP-118 (una composición de la presente invención, que comprende propionato de halobetasol al 0,01 % y tazaroteno al 0,045 %), Loción HP (propionato de halobetasol al 0,01 %), Loción Taz (tazaroteno al 0,045 %) y Loción Vehículo (sin ingredientes activos), como sigue:

- 59 sujetos para la Loción IDP-118 ("grupo IDP 118")
- 30 • 63 sujetos para la Loción HP 0,01 % ("grupo HP")
- 59 sujetos para la Loción Taz 0,045 % ("grupo Taz")
- 35 • 31 sujetos para la Loción Vehículo ("grupo Vehículo").

Dieciocho centros de investigación participaron en el estudio clínico, cada uno siguiendo el mismo protocolo.

40 Los criterios clave de inscripción fueron que cada sujeto tenía al menos una gravedad moderada de la psoriasis; es decir, una puntuación de 3 o 4, según lo definido por la escala de la Evaluación Global del investigador ("IGA") que se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5

Evaluación Global del Investigador		
Puntuación	Grado	Descripción
45	0	Curado No hay evidencia de escama No hay evidencia de eritema No hay evidencia de elevación de la placa por encima del nivel normal de la piel
50	1	Casi curado Algunas placas con escamas finas Rosa claro/eritema rojo claro en la mayoría de las placas Elevación leve o apenas perceptible de las placas por encima del nivel normal de la piel
55	2	Suave La mayoría de las placas tienen escamas finas pero no están completamente cubiertas, algunas placas están completamente cubiertas con escamas finas La mayoría de las placas son de color rosa/rojo claro a rojo brillante Algunas placas tienen una elevación definida por encima del nivel normal de la piel, generalmente con bordes indistintos e inclinados en algunas de las placas
60	3	Moderado Algunas placas están al menos parcialmente cubiertas con una escama gruesa, la mayoría de las placas están casi cubiertas con una escama fina o gruesa; La mayoría de las placas son de color rojo brillante, algunas placas pueden ser de color rojo oscuro Elevación definitiva de la mayoría a todas las placas; bordes redondeados o inclinados en la mayoría de las placas
65		

4	Grave	La mayoría de las placas están cubiertas con escamas espesas y gruesas La mayoría o todas las placas son de color rojo brillante, oscuro o negruzco Casi todas las placas están elevadas y bien delimitadas; bordes afilados en prácticamente todas las placas
---	-------	--

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Para cada paciente, el investigador determinó y registró las áreas tratables afectadas por la psoriasis en la visita inicial. Las áreas tratables se definieron como todas las áreas de psoriasis identificadas al Inicio que comprenden un área de superficie corporal (BSA) de 3 % a 12 % y designadas para el tratamiento con el fármaco del estudio. De acuerdo con el protocolo, las áreas tratables afectadas no incluían la cara, el cuero cabelludo, las palmas, las plantas de los pies, las axilas o las áreas intertriginosas. Si se afectaran las palmas y las plantas de los pies, el fármaco del estudio podría aplicarse a discreción del investigador; sin embargo, estas áreas no se incluyeron en las evaluaciones de eficacia o BSA tratables. También se identificó una lesión diana (placa de psoriasis) y en la visita de inicial para ser usada únicamente para la evaluación de tres signos de psoriasis: eritema, elevación de la placa y escama.

El fármaco del estudio asignado se aplicó por vía tópica en el área afectada (según lo determinado por el investigador al inicio) una vez al día durante 8 semanas. La solicitud inicial se realizó en el centro de investigación durante el día según las instrucciones del coordinador del estudio o la persona designada. Los sujetos recibieron instrucciones de evitar la exposición a la luz solar directa para evitar quemaduras solares. Los sujetos aplicaron sus tratamientos diarios en el hogar como lo explicó el coordinador del estudio o la persona designada en cada centro de investigación. Se les pidió a los sujetos que devolvieran sus envases usados de fármaco del estudio en sus visitas clínicas en las Semanas 2, 4, 6 y 8. Se pidió a los sujetos que no aplicaran el fármaco del estudio el día de una visita a la clínica hasta que se completaran las evaluaciones en la clínica. El coordinador del estudio o la persona designada en cada centro de investigación distribuyó 2 envases nuevos de fármaco del estudio a cada sujeto al Inicio y las semanas 2, 4 y 6. Al finalizar el período de tratamiento de 8 semanas, todos los suministros de fármaco del estudio se entregaron al centro de investigación, y se pidió a todos los sujetos que regresaran al centro de investigación 4 semanas después para una visita de seguimiento posterior al cese del tratamiento (Semana 12). Durante el estudio, a cada sujeto solo se le permitió usar limpiadores y humectantes no medicados aprobados; no se permitieron protectores solares u otros productos para el cuidado de la piel en las áreas de tratamiento.

El investigador monitoreó la eficacia en cada visita de estudio evaluando el área tratable y determinando la puntuación de IGA para determinar la gravedad de la psoriasis, y calificar la lesión diana para eritema, elevación de placa y escama en cada sujeto.

Se obtuvo información sobre los eventos adversos informados y observados ("AE") en cada visita. Se realizó un examen físico abreviado al Inicio, en la Semana 8 (final del tratamiento) y en la Semana 12 (la visita de seguimiento después de 4 semanas del cese del tratamiento) para todos los sujetos.

Los signos de psoriasis (eritema, elevación de la placa y escama) se evaluaron para la lesión diana seleccionada mediante el uso de las escalas de clasificación que se muestran en la Tabla 4. Las mejoras en estos signos son una medida de la eficacia de un fármaco estudiado. La evaluación de eficacia se realizó a las 2, 4, 6 y 8 semanas durante la fase de tratamiento y en la visita de las 12 semanas (la visita de seguimiento después de 4 semanas del tratamiento).

La tolerabilidad se evaluó a través de evaluaciones de signos y síntomas locales seleccionados (picazón, sequedad y ardor/escozor). Además, el evaluador examinó las áreas de tratamiento en cada visita para detectar la presencia o ausencia de eventos adversos significativos relacionados con el fármaco: atrofia de la piel, estrías, telangiectasia y foliculitis.

La eficacia de los cuatro fármacos del estudio se evaluó en función de los puntuaciones de IGA, es decir, la mejora en la puntuación de gravedad de la psoriasis según IGA a lo largo del tiempo.

La Eficacia Clínica se determinó en función del porcentaje de sujetos que tuvieron éxito en el tratamiento.

El grupo IDP-118 se comparó con cada uno de los otros grupos de tratamiento: (1) grupo HP, (2) grupo Taz y (3) grupo Vehículo.

Para ser juzgado como un éxito del tratamiento, los sujetos tenían que mostrar una mejora de dos grados en IGA desde el inicio y tener una puntuación de IGA de "curado o casi curado" en el momento de la evaluación. Los sujetos que no lograron el éxito del tratamiento según este estándar se consideraron fracasos del tratamiento, a pesar de que tales sujetos pueden haber experimentado algún grado de mejora en su psoriasis.

Resultados

Se muestra y discute la eficacia de IDP-118 que comprende Propionato de Halobetasol al 0,01 % y Tazaroteno al 0,045 %.

Después de completar el estudio clínico, los códigos de cegamiento se rompieron y los resultados se tabularon. Los datos para IGA dicotomizada con sujetos categorizados como Éxito o Fracaso del Tratamiento se presentan en la Tabla 6.

Según lo exigido por la FDA, el éxito se definió como al menos una mejora de dos grados con respecto al inicio en la puntuación de IGA y una puntuación de IGA que equivale a 'Curado' o 'Casi curado'. También se muestra en la Tabla 7 el análisis estadístico de IDP-118 en comparación con cada uno de los otros grupos de tratamiento en función del porcentaje de sujetos que logran el Éxito del Tratamiento. Los valores P provienen de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel que usa pruebas por pares que comparan IDP-118 con Vehículo, IDP-118 con HP e IDP-118 con Taz. La semana 12 es el tiempo de evaluación de seguimiento, 4 semanas después del final del tratamiento.

Tabla 6
Éxitos y Fracazos del Tratamiento e función de la Mejora en la Puntuación de IGA

IGA dicotomizada ^(a)	IDP-118 (N=59)	HP 0,01 % (N=63)	Taz 0,045 % (N=59)	Vehículo (N=31)
Semana 2				
Núm. de sujetos	59	63	59	31
Éxito	7	3	1	0
Fracaso	52	60	58	31
valor de p ^(b)		0,155	0,029	0,047
Semana 4				
Núm. de sujetos	59	63	59	31
Éxito	15	11	1	2
Fracaso	44	52	58	29
valor de p ^(b)		0,285	< 0,001	0,030
Semana 6				
Núm. de sujetos	59	63	59	31
Éxito	19	16	9	1
Fracaso	40	47	50	30
valor de p ^(b)		0,408	0,031	0,002
Semana 8				
Núm. de sujetos	59	63	59	31
Éxito	31	21	11	3
Fracaso	28	42	48	28
valor de p ^(b)		0,033	< 0,001	< 0,001
Semana 12				
Núm. de sujetos	55	62	47	29
Éxito	21	13	6	2
Fracaso	34	49	41	27
valor de p ^(b)		0,042	0,004	0,002

^(a) El éxito se definió como al menos una mejora de dos grados con respecto al inicio en la puntuación de IGA y una puntuación de IGA que equivale a 'Curado' o 'Casi curado'.

^(b) Valor p de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Se realizaron pruebas por pares comparando IDP-118 con Vehículo e IDP-118 con HP o Taz.

Tabla 7

Porcentaje de Sujetos que Logran el Éxito del Tratamiento				
Duración	IDP-118	HP 0,01 %	Taz 0,045 %	Vehículo
Semana 2	11,9	4,8	1,7	0
Semana 4	25,4	17,5	1,7	6,5
Semana 8	52,5	33,3	18,6	9,7
Semana 12	38,2	21,0	12,8	6,9

La Eficacia Clínica Real en comparación con la Eficacia Clínica Aditiva Prevista (como un porcentaje de sujetos que logran el "Éxito del Tratamiento") se muestra en la Tabla 8. Los porcentajes de "Éxito del Tratamiento" para los grupos de tratamiento activo (IDP-118, HP y Taz) se corrigieron para el efecto del vehículo restando los resultados reales del grupo de Vehículo de cada uno para determinar el Éxito del Tratamiento neto, se muestran como un porcentaje del número de sujetos tratados.

Tabla 8

Tasas de Éxito de Tratamiento Comparativo para los Grupos IDP-118, HP y Taz				
Duración	Porcentaje Ajustado por el Control de Pacientes que Lograron el Éxito del Tratamiento Durante el Estudio			
	HP Real	Taz Real	HP + Taz Calculado	IDP-118 Real
Semana 2	4,8	1,7	6,5	11,9
Semana 4	11	-4,8	6,2	18,9
Semana 8	23,6	8,9	32,5	42,8

El efecto sinérgico de IDP-118 se ilustra al comparar la eficacia clínica de IDP-118 con la eficacia prevista de la combinación de HP y Taz (ver Tabla 9). El porcentaje ajustado por el control de pacientes que fueron tratados exitosamente con IDP-118 fue mayor que la suma de los porcentajes ajustados por el control de pacientes que fueron tratados exitosamente individualmente con HP y Taz en todos los momentos de evaluación: 2 semanas de tratamiento, 4 semanas de tratamiento, 8 semanas de tratamiento y 4 semanas después de completar las 8 semanas de tratamiento (Semana 12).

Tabla 9

Eficacia Clínica Sinérgica de IDP-118 a las semanas 2, 4, 8 y 12				
Duración	Porcentaje de Pacientes que Lograron el Éxito del Tratamiento			Relación de Real a Esperado
	IDP-118 Real	HP + Taz Calculado		
Semana 2	11,9	6,5	1,8	Semana 2
Semana 4	18,9	6,2	3,0	Semana 4
Semana 8	42,8	32,5	1,3	Semana 8
Semana 12	31,3	20	1,6	Semana 12

La eficacia de IDP-118 se comparó con la de HP (propionato de halobetasol 0,01 %), Taz (tazaroteno 0,045 %) y el placebo (vehículo de IDP-118) en términos de éxito en la resolución del eritema, elevación de las placas y escamas. Los resultados se muestran en las Tablas 10-12. La tasa de éxito de IDP-118 es más alta que la de HP, y mucho más alta que la de Taz y placebo. Estas comparaciones se realizaron en las evaluaciones de una lesión diana que se identificó al inicio antes de comenzar el tratamiento.

ES 2 812 451 T3

El porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos, según lo indicado por picazón, ardor y escozor, es mucho menor para aquellos que fueron tratados con IDP-118 que aquellos tratados con HP o Taz. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

5

Tabla 10
Gravedad del Eritema A lo largo del Tiempo

IDP-118	Inicial	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 12
Eritema						
Número de sujetos	59	59	59	59	59	55
0 - Ninguno	0,0 %	0,0 %	10,2 %	6,8 %	11,9 %	16,4 %
1 - Mínimo	0,0 %	23,7 %	32,2 %	37,3 %	44,1 %	32,7 %
2 - Leve	6,8 %	37,3 %	30,5 %	35,6 %	28,8 %	32,7 %
3 - Moderado	89,8 %	39,0 %	25,4 %	18,6 %	15,3 %	18,2 %
4 - Grave	3,4 %	0,0 %	1,7 %	1,7 %	0,0 %	0,0 %
HP 0,01 %						
Eritema						
Número de sujetos	63	63	63	63	63	62
0 - Ninguno	0,0 %	3,2 %	7,9 %	12,7 %	14,3 %	11,3 %
1 - Mínimo	0,0 %	12,7 %	33,3 %	34,9 %	33,3 %	29,0 %
2 - Leve	7,9 %	38,1 %	23,8 %	27,0 %	33,3 %	22,6 %
3 - Moderado	84,1 %	44,4 %	34,9 %	25,4 %	17,5 %	33,9 %
4 - Grave	7,9 %	1,6 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %	3,2 %
Taz 0,045 %						
Eritema						
Número de sujetos	59	59	59	59	59	47
0 - Ninguno	0,0 %	0,0 %	3,4 %	1,7 %	1,7 %	4,3 %
1 - Mínimo	0,0 %	5,1 %	5,1 %	20,3 %	20,3 %	25,5 %
2 - Leve	8,5 %	22,0 %	42,4 %	30,5 %	32,2 %	36,2 %
3 - Moderado	81,4 %	57,6 %	37,3 %	39,0 %	37,3 %	34,0 %
4 - Grave	10,2 %	15,3 %	11,9 %	8,5 %	8,5 %	0,0 %
Vehículo (N=31)						
Eritema						
Número de sujetos	31	31	31	31	31	29
0 - Ninguno	0,0 %	0,0 %	3,2 %	0,0 %	3,2 %	0,0 %
1 - Mínimo	0,0 %	9,7 %	6,5 %	16,1 %	9,7 %	10,3 %
2 - Leve	6,5 %	25,8 %	19,4 %	12,9 %	25,8 %	34,5 %
3 - Moderado	87,1 %	58,1 %	61,3 %	67,7 %	54,8 %	51,7 %
4 - Grave	6,5 %	6,5 %	9,7 %	3,2 %	6,5 %	3,4 %

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 11
Grado de Elevación de la Placa A lo largo del Tiempo

IDP-118	Inicial	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 12
Elevación de la Placa						
Número de sujetos	59	59	59	59	59	55
0 - Ninguno	0,0 %	10,2 %	28,8 %	33,9 %	40,7 %	32,7 %
1 - Mínimo	0,0 %	37,3 %	32,2 %	28,8 %	32,2 %	21,8 %
2 - Leve	15,3 %	35,6 %	23,7 %	23,7 %	16,9 %	30,9 %
3 - Moderado	79,7 %	15,3 %	13,6 %	13,6 %	10,2 %	12,7 %

ES 2 812 451 T3

	4 - Grave	5,1 %	1,7 %	1,7 %	0,0 %	0,0 %	1,8 %
	HP 0,01 %						
	Elevación de la Placa						
5	Número de sujetos	63	63	63	63	63	62
	0 - Ninguno	0,0 %	9,5 %	17,5 %	20,6 %	25,4 %	22,6 %
	1 - Mínimo	0,0 %	14,3 %	17,5 %	33,3 %	33,3 %	30,6 %
	2 - Leve	17,5 %	27,0 %	36,5 %	27,0 %	22,2 %	21,0 %
10	3 - Moderado	73,0 %	44,4 %	27,0 %	17,5 %	17,5 %	22,6 %
	4 - Grave	9,5 %	4,8 %	1,6 %	1,6 %	1,6 %	3,2 %
	Taz 0,045 %	Inicial	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 12
15	Elevación de la Placa						
	Número de sujetos	59	59	59	59	59	47
	0 - Ninguno	0,0 %	3,4 %	3,4 %	5,1 %	5,1 %	10,6 %
20	1 - Mínimo	0,0 %	10,2 %	28,8 %	44,1 %	39,0 %	23,4 %
	2 - Leve	10,2 %	40,7 %	35,6 %	23,7 %	30,5 %	31,9 %
	3 - Moderado	84,7 %	42,4 %	27,1 %	23,7 %	20,3 %	31,9 %
	4 - Grave	5,1 %	3,4 %	5,1 %	3,4 %	5,1 %	2,1 %
25	Vehículo						
	Elevación de la Placa						
	Número de sujetos	31	31	31	31	31	29
	0 - Curado	0,0 %	0,0 %	3,2 %	3,2 %	6,5 %	0,0 %
30	1 - Ninguno	0,0 %	6,5 %	9,7 %	3,2 %	12,9 %	17,2 %
	2 - Mínimo	12,9 %	29,0 %	22,6 %	29,0 %	19,4 %	37,9 %
	3 - Moderado	71,0 %	61,3 %	61,3 %	61,3 %	51,6 %	34,5 %
	4 - Grave	16,1 %	3,2 %	3,2 %	3,2 %	9,7 %	10,3 %

Tabla 12
Grado de Escamas A lo largo del Tiempo

40	IDP-118	Inicial	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 12
	Escamas						
	Número de sujetos	59	59	59	59	59	55
45	0 - Ninguno	0,0 %	6,8 %	20,3 %	20,3 %	37,3 %	29,1 %
	1 - Mínimo	0,0 %	37,3 %	39,0 %	50,8 %	35,6 %	38,2 %
	2 - Leve	16,9 %	33,9 %	33,9 %	25,4 %	18,6 %	21,8 %
	3 - Moderado	76,3 %	20,3 %	6,8 %	3,4 %	8,5 %	10,9 %
50	4 - Grave	6,8 %	1,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
	HP 0,01 %						
	Escamas						
	Número de sujetos	63	63	63	63	63	62
55	0 - Ninguno	0,0 %	4,8 %	17,5 %	20,6 %	30,2 %	21,0 %
	1 - Mínimo	0,0 %	22,2 %	27,0 %	33,3 %	33,3 %	30,6 %
	2 - Leve	15,9 %	36,5 %	36,5 %	28,6 %	22,2 %	24,2 %
	3 - Moderado	73,0 %	33,3 %	17,5 %	15,9 %	12,7 %	21,0 %
60	4 - Grave	11,1 %	3,2 %	1,6 %	1,6 %	1,6 %	3,2 %
	Taz 0,045 %	Inicial	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 12
65	Escamas						

ES 2 812 451 T3

Número de sujetos	59	59	59	59	59	47
0 - Ninguno	0,0 %	1,7 %	0,0 %	3,4 %	1,7 %	8,5 %
1 - Mínimo	0,0 %	13,6 %	23,7 %	37,3 %	37,3 %	27,7 %
2 - Leve	27,1 %	37,3 %	40,7 %	22,0 %	22,0 %	25,5 %
3 - Moderado	62,7 %	39,0 %	30,5 %	33,9 %	35,6 %	36,2 %
4 - Grave	10,2 %)	8,5 %	5,1 %	3,4 %	3,4 %	2,1 %

Vehículo						
Escamas						
Número de sujetos	31	31	31	31	31	29
0 - Curado	0,0 %	0,0 %	3,2 %	0,0 %	12,9 %	3,4 %
1 - Ninguno	0,0 %	6,5 %	19,4 %	19,4 %	16,1 %	17,2 %
2 - Mínimo	16,1 %	38,7 %	25,8 %	22,6 %	25,8 %	37,9 %
3 - Moderado	67,7 %	48,4 %	41,9 %	48,4 %	38,7 %	37,9 %
4 - Grave	16,1 %)	6,5 %	9,7 %	9,7 %	6,5 %	3,4 %

Tabla 13
Frecuencia de Reacciones Cutáneas Locales A lo largo del Tiempo

Picazón						
	Inicial	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 12
IDP-118						
Número de sujetos	59	59	57	57	55	55
0 - Ninguno	35,6 %	52,5 %	50,9 %	57,9 %	63,6 %	67,3 %
1 - Leve	23,7 %	33,9 %	40,4 %	35,1 %	20,0 %	25,5 %
2 - Moderado	39,0 %	11,9 %)	8,8 %	5,3 %	12,7 %	7,3 %
3 - Grave	1,7 %	1,7 %	0,0 %	1,8 %)	3,6 %	0,0 %
HP 0,01 %						
Número de sujetos	62	62	62	61	62	62
0 - Ninguno	32,3 %	46,8 %	58,1 %	59,0 %	72,6 %	38,7 %
1 - Leve	21,0 %	30,6 %	32,3 %	31,1 %	16,1 %	30,6 %
2 - Moderado	32,3 %	19,4 %	9,7 %	9,8 %	11,3 %	21,0 %
3 - Grave	14,5 %	3,2 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	9,7 %
Taz 0,045 %						
Número de sujetos	58	57	48	49	47	47
0 - Ninguno	29,3 %	35,1 %	35,4 %	32,7 %	36,2 %	46,8 %
1 - Leve	22,4 %	26,3 %	31,3 %	36,7 %	34,0 %	38,3 %
2 - Moderado	41,4 %	26,3 %	27,1 %	24,5 %	23,4 %	12,8 %
3 - Grave	6,9 %	12,3 %	6,3 %	6,1 %	6,4 %	2,1 %
Vehículo						
Número de sujetos	31	31	31	31	30	29
0 - Ninguno	22,6 %	35,5 %	45,2 %	38,7 %	33,3 %	48,3 %
1 - Leve	29,0 %	35,5 %	25,8 %	25,8 %	33,3 %	27,6 %
2 - Moderado	38,7 %	19,4 %	16,1 %	25,8 %	23,3 %	20,7 %
3 - Grave	9,7 %	9,7 %	12,9 %	9,7 %	10,0 %	3,4 %
	Inicial	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Semana 12
IDP-118						
Número de sujetos	59	59	57	57	55	55
0 - Ninguno	71,2 %	79,7 %	73,7 %	77,2 %	70,9 %	89,1 %
1 - Leve	10,2 %	13,6 %	15,8 %	12,3 %	21,8 %	10,9 %
2 - Moderado	18,6 %	6,8 %	10,5 %	8,8 %	7,3 %	0,0 %

ES 2 812 451 T3

	3 - Grave	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,8 %	0,0 %	0,0 %
	HP 0,01 %						
5	Número de sujetos	62	62	62	61	62	62
	0 - Ninguno	62,9 %	77,4 %	79,0 %	88,5 %	91,9 %	83,9 %
	1 - Leve	11,3 %	14,5 %	16,1 %	9,8 %	6,5 %	9,7 %
	2 - Moderado	19,4 %	6,5 %	4,8 %	1,6 %	1,6 %	4,8 %
10	3 - Grave	6,5 %	1,6 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,6 %
	Taz 0,045 %						
	Número de sujetos	58	57	48	49	47	47
	0 - Ninguno	72,4 %	63,2 %	64,6 %	57,1 %	68,1 %	85,1 %
15	1 - Leve	10,3 %	17,5 %	18,8 %	30,6 %	19,1 %	10,6 %
	2 - Moderado	17,2 %	12,3 %	14,6 %	8,2 %	12,8 %	4,3 %
	3 - Grave	0,0 %	7,0 %	2,1 %	4,1 %	0,0 %	0,0 %
	Vehículo						
20	Número de sujetos	31	31	31	31	30	29
	0 - Ninguno	54,8 %	71,0 %	74,2 %	71,0 %	76,7 %	72,4 %
	1 - Leve	19,4 %	19,4 %	16,1 %	22,6 %	3,3 %	6,9 %
	2 - Moderado	22,6 %	6,5 %	3,2 %	3,2 %	13,3 %	17,2 %
25	3 - Grave	3,2 %	3,2 %	6,5 %	3,2 %	6,7 %	3,4 %

IDP-118 fue consistentemente más efectivo que HP 0,01 %, Taz 0,045 % o vehículo en lograr el éxito del tratamiento, definido como al menos una mejora de dos grados desde el Inicio en la puntuación de IGA al inicio y un puntuación de Curado o Casi Curado en el momento de la evaluación. IDP-118 demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre el vehículo tan pronto como dos semanas después de comenzar el tratamiento. Al final del tratamiento en la Semana 8, 52,5 % de los sujetos en el grupo IDP-118 tuvieron éxito en el tratamiento en comparación con 33,3 % en el grupo HP, 18,6 % en el grupo Taz y 9,7 % en el grupo Vehículo (ver Tabla 5). Las pruebas por pares que compararon IDP-118 con vehículo y HP 0,01 % o Taz 0,045 % mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento tanto en la Semana 8 (final del tratamiento) como en la Semana 12 (seguimiento 4 semanas después del tratamiento). De los sujetos en el grupo IDP-118 que lograron el éxito del tratamiento en la Semana 8, más de la mitad mantuvo el estado (éxito del tratamiento) en la Semana 12, unas cuatro semanas después de completar la aplicación diaria del material de prueba, lo que demuestra la ausencia de un efecto rebote de corticosteroides.

Los cambios medios absolutos y porcentuales en la puntuación de IGA desde el Inicio en cada visita fueron consistentes con los resultados de IGA dicotomizada. En la Semana 8, el cambio medio de la puntuación Inicial de IGA fue -1,42 en el grupo IDP-118 en comparación con -1,24 en el grupo HP, -0,64 en el grupo Taz y -0,42 en el grupo Vehículo.

No se informaron reacciones adversas graves en ninguno de los pacientes tratados con IDP-118 durante el período de ocho semanas de aplicación diaria de la composición o el período de seguimiento sin medicación de cuatro semanas.

Además se describe en la presente descripción un método para tratar la psoriasis. El método comprende aplicar tópicamente a un área afectada del cuerpo de un sujeto que padece de psoriasis cualquiera de las composiciones de la presente invención, como se describe en la presente descripción, una o más veces al día durante un período de tiempo suficiente para tratar tal psoriasis. Por ejemplo, tal un período de tiempo puede ser de 1 a 30 días o más, según sea necesario. Por ejemplo, tal un período de tiempo puede ser de una semana, dos semanas, cuatro semanas, ocho semanas, doce semanas o más, según sea necesario. Por ejemplo, una composición de la presente invención se aplica tópicamente a las áreas afectadas del cuerpo una vez al día durante 7-14 días. Alternativamente, se puede aplicar dos o tres veces al día durante 7-14 días. Alternativamente, se puede aplicar una vez al día durante una semana a seis meses. Por ejemplo, se puede aplicar una vez al día durante dos semanas, cuatro semanas, ocho semanas o doce semanas. El tratamiento puede suspenderse durante 1-7 días (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días) después de un período de tratamiento extendido antes de que se reanude por otro período de tratamiento extendido. Tal período extendido puede ser de 7 días, 7-14 días, 7-21 días, 7-30 días o más antes de que se necesite o desee más tratamiento.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas tópicas para usar en el tratamiento de la psoriasis que comprenden una combinación de: (a) propionato de halobetasol a una concentración de 0,005-0,03 por ciento en peso de la composición; (b) tazaroteno a una concentración de 0,005-0,049 por ciento

en peso de la composición; y (c) un portador dermatológicamente aceptable para usar en el tratamiento de la psoriasis; en donde la composición farmacéutica es una crema, loción, ungüento, gel, champú, suspensión, pasta, yeso, espuma, aerosol o solución.

5 Además se describe en la presente descripción un método para tratar la psoriasis tópicamente con una composición farmacéutica que comprende una combinación de: (a) halobetasol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un tazaroteno o una sal o éster del ácido tazaroténico farmacéuticamente aceptable; en donde la composición se aplica al menos una vez al día durante 4 semanas, tal como durante 6 semanas u 8 semanas.

10 Además se describe en la presente descripción un método para tratar la psoriasis tópicamente con una composición farmacéutica que comprende una combinación de: (a) halobetasol o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un tazaroteno o una sal o éster del ácido tazaroténico farmacéuticamente aceptable; en donde la composición se aplica una vez al día durante más de 2 semanas, tal como 4 semanas, durante 6 semanas o durante 8 semanas sin ningún evento adverso grave (efectos secundarios).

15 Por ejemplo, una composición que se puede usar en cualquiera de los métodos descritos en la presente descripción puede estar en forma de una solución, un aerosol, una leche, una espuma o un ungüento. Los ejemplos no limitantes de estas composiciones se muestran en la Tabla 14.

20 Tabla 14

Ejemplos de Varias Formas de Dosificación					
Ingrediente	Solución	Atomización	Leche	Espuma	Ungüento
	Concentración (% en peso)				
Corticosteroide	0,001-0,049	0,001-0,049	0,001-0,049	0,001-0,049	0,001-0,049
Tazaroteno o ácido tazaroténico	0,01-0,049	0,01-0,049	0,01-0,049	0,01-0,049	0,01-0,049
Humectante	0 - 15,0	0 - 15,0	0 - 15,0	0 - 15,0	---
Conservante antimicrobiano	0,01 - 0,4	0,01-0,4	0,01-0,4	0,01-0,4	---
Agente quelante	0,02 - 0,1	0,02 - 0,1	0,02 - 0,1	0,02 - 0,1	---
Emolientes/Solventes lipofílicos	cantidad suficiente para 100	0,5 - 50,0	0,5 - 50,0	0,5 - 50,0	0,5 - 50,0
Solvente volátil	---	cantidad suficiente para 100	---	---	---
Compuestos polietoxilados no iónicos	---	---	---	---	---
Compuestos de sorbitán no iónicos	---	---	0,5 - 5,0	---	0,5 - 5,0
Éteres grasos de polioxietileno	---	---	---	0,5 - 10,0	---
Alcoholes grasos	---	---	---	1 - 8,0	1,0 -10,0
Petrolato	---	---	---	---	cantidad suficiente para 100
Adyuvantes farmacéuticos (ajuste de pH)	---	---	0,1 - 5,0	0,1 - 5,0	---
Agua purificada	---	---	cantidad suficiente para 100	cantidad suficiente para 100	---

Se describe además que una composición de la presente invención puede usarse junto con otro método de tratamiento de psoriasis, tal como fototerapia (por ejemplo, con luz ultravioleta).

En otro aspecto más, una composición de la presente invención puede usarse junto con otro medicamento para usar en el tratamiento de la psoriasis. Tal otro medicamento puede ser un agente anti-TNF-a (por ejemplo, infliximab, etanercept, adalimumab o golimumab), un agente dirigido al eje Th17/IL-23 (por ejemplo, ustekinumab o

5 briakinumab), un inhibidor de la proteína cinasa C (por ejemplo, AEB071), un inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógenos (por ejemplo, BMS-582949), un inhibidor de la tirosina cinasa tipo FMS (por ejemplo, lestaurtinib), un inhibidor de la cinasa Janus tofacitinib, ASP-015K o INCB018424), un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (por ejemplo, apremilast, AN2728 o MK0873), un inhibidor del factor de crecimiento nervioso (por ejemplo, CF101), un agente antifolato (por ejemplo, metotrexato, aminopterina o BCX-4208), un inhibidor de la calcineurina (por ejemplo, ciclosporina), un agente anti-angiogénico (por ejemplo, anticuerpo anti-VEGF o VEGFR soluble), o un análogo o derivado de la vitamina D. Tal otro medicamento puede administrarse a un paciente sustancialmente al mismo tiempo o en un momento diferente. Tal otro medicamento puede administrarse por vía tópica, oral o por inyección o infusión.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica para usar en el tratamiento de la psoriasis, la composición que comprende:
5 (a) propionato de halobetasol a una concentración de 0,005-0,03 por ciento en peso de la composición;
(b) tazaroteno a una concentración de 0,005-0,049 por ciento en peso de la composición; y
(c) un portador dermatológicamente aceptable.
2. La composición farmacéutica tópica para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
10 (a) propionato de halobetasol a una concentración de 0,01 por ciento en peso de la composición; y
(b) tazaroteno a una concentración de 0,045 por ciento en peso de la composición.
3. La composición farmacéutica tópica para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición es una emulsión de aceite en agua.
15
4. La composición farmacéutica tópica para usar de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el propionato de halobetasol y el tazaroteno se disuelven en un componente oleoso líquido de una emulsión de aceite en agua.
- 20 5. La composición farmacéutica tópica para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el componente oleoso líquido comprende éster de ácido adicarboxílico, éster de ácido monocarboxílico, o combinaciones de los mismos.
- 25 6. La composición farmacéutica tópica para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el componente oleoso líquido se selecciona del grupo que consiste en éster de ácido dicarboxílico, éster de ácido monocarboxílico, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos.
7. La composición farmacéutica tópica para usar de acuerdo con la reivindicación 3, en donde una fase oleosa de la emulsión de aceite en agua comprende un componente oleoso líquido, que comprende sebacato de dietilo y aceite mineral ligero.
30
8. La composición farmacéutica tópica para usar de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la emulsión es una loción.
- 35 9. La composición farmacéutica tópica para usar de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la emulsión es una crema.
- 40 10. La composición farmacéutica tópica para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se aplica una vez al día durante ocho semanas.