

COMPOSICIONES TÓPICAS QUE COMPRENEN UN CORTICOSTEROIDE

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona a una composición
tópica que comprende un corticosteroide y por lo menos un
5 agente que aumenta la penetración, en donde la composición está
sustancialmente libre de propilenglicol.

ANTECEDENTES

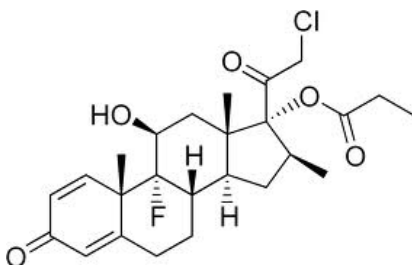
Los corticosteroides tópicos son los fármacos mucho
más frecuentemente prescritos por los dermatólogos para tratar
10 psoriasis, alivio de las manifestaciones inflamatorias y
pruríticas de dermatosis responsiva a esteroides, y
enfermedades y trastornos asociados. Los corticosteroides son
una clase de compuestos que comprenden esteroides (lípidos que
contienen un sistema de anillo de ciclopentoperhidrofenantreno
15 hidrogenado) elaborado por la corteza adrenal (excepto hormonas
sexuales de origen adrenal) en respuesta a la liberación de
adrenocorticotrofina u hormona adrenocorticotrópica por la
glándula pituitaria, o a cualquier equivalente sintético, o a
angiotensina II. En dosis farmacológicas, los corticosteroides
20 se utilizan principalmente por sus efectos anti-inflamatorios
y/o inmunosupresivos.

Los corticosteroides tópicos, tales como propionato
de clobetasol, son efectivos en el tratamiento de dermatosis
responsiva a corticosteroides principalmente debido a sus
25 acciones anti-inflamatorias, antipruríticas y

vasoconstrictivas. El propionato de clobetasol se utiliza para tratar otros diversos trastornos de la piel que incluyen eczema y psoriasis. También es altamente efectivo para dermatitis de contacto causada por la exposición a la hiedra venenosa/roble.

5 El propionato de clobetasol se conoce químicamente como [17-(2'-cloroacetil)-9-fluoro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,11,12,14,15,16-octahidrociclopenta[a]-fenantren-17-il]propanoato y se representa por la Fórmula estructural I:

10



Fórmula I

15 El propionato de clobetasol es comercialmente disponible en composiciones para aplicación tópica en la forma de espuma en aerosol, crema, ungüento, gel, solución, loción, rocío o champú, en una concentración en peso de 0.05%. La crema TEMOVATE® es un producto comercialmente disponible de

20 clobetasol aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) el 27 de Diciembre de 1985 y está siendo actualmente comercializada por Fougera Pharms. La crema TEMOVATE® contiene propionato de clobetasol 0.5 mg/g en una base de crema de propilenglicol, monoestearato de

25 glicerilo, alcohol cetostearílico, estearato de glicerilo,

estearato de PEG 100, cera blanca, clorocresol, citrato de sodio, monohidrato de ácido cítrico y agua purificada. TEMOVATE® E es otro producto aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) que contiene
5 propionato de clobetasol (0.05% (p/p)) en una base de crema de alcohol cetostearílico, miristato de isopropilo, propilenglicol, ceteth-20, dimeticona 350, monohidrato de ácido cítrico, citrato de sodio, imidurea y agua purificada.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,972,920 se
10 relaciona a una formulación caracterizada por un compuesto portador formado de una combinación de dos componentes en una relación de volumen de aproximadamente 50/50, en donde un primer componente portador se selecciona del grupo que consiste esencialmente de alcohol etílico y alcohol isopropílico y un
15 segundo componente portador se selecciona del grupo que consiste esencialmente de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, palmitato de octilo, isononanoato de octilo y estearato de isocetilo. La formulación también comprende un surfactante aniónico.

20 La solicitud de PCT WO 2006/115987 se relaciona a un método para tratar psoriasis al rociar una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de propionato de clobetasol en la piel con psoriasis, utilizando un tratamiento diario durante por lo menos 4 semanas. La
25 composición preferida es una formulación de rocío de propionato

de clobetasol al 0.05%, que contiene alcohol, miristato de isopropilo, un surfactante aniónico tal como lauril sulfato de sodio, y opcionalmente, un compuesto antimicrobiano tal como un compuesto antifungal, por ejemplo, ácido undecilénico.

5 Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,419,913 y 6,284,234 se relacionan a sistemas de suministro tópico para agentes activos que comprenden composiciones micelares.

La Publicación de los Estados Unidos No. 2006/0099173 se relaciona a un proceso para elaborar una composición
10 farmacéutica para aplicación tópica, la composición que es una emulsión que comprende agua y por lo menos un ingrediente activo.

La Publicación de los Estados Unidos No. 2007/0142343 se relaciona a una composición que comprende corticosteroides,
15 aumentadores de penetración, solventes y emulsificadores. El vehículo de esta composición utiliza por lo menos dos aumentadores de penetración, que incluyen adipato de diisopropilo, dimetil isosórbido, propilenglicol, 1,2,6-hexanotriol y alcohol bencílico.

20 La Publicación de los Estados Unidos No. 2009/0104131 se relaciona a composiciones tópicamente aplicables en la forma de emulsiones de aceite en agua (O/W) que contienen un sistema de pro-penetración que incluye por lo menos un glicol y por lo menos un agente de pro-penetración adicional, un sistema
25 emulsificante adecuado y por lo menos un agente activo de la

familia de agentes anti-inflamatorios esteroidales. Se describe propilenglicol como agente de pro-penetración.

La Patente de los Estados Unidos No. 6,579,512 se relaciona a una composición de rocío tópica que comprende
5 propionato de clobetasol, etanol, propelente y miristato de isopropilo.

Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7,700,081 y 7,316,810 se relacionan a composiciones de champú de propionato de clobetasol (0.05% en peso) utilizadas para lavar y tratar
10 las dolencias del cuero cabelludo.

Los corticosteroides dermatológicos, en particular preparaciones tópicas de propionato de clobetasol enfrentan múltiples problemas, tal como eficiencia de suministro, estabilidad y tolerabilidad, en particular con respecto a
15 excipientes que no causarían irritación. Además, los corticosteroides se pueden absorber a través de la piel y pueden causar efectos secundarios sistémicos, por ejemplo supresión del eje adrenal de pituitaria hipotalámica (HPA). Por lo tanto, para evitar los efectos secundarios indeseados, el
20 corticosteroide se utiliza a una concentración tan baja como sea posible. Sin embargo, las preparaciones tópicas que contienen corticosteroides de bajas concentraciones no pueden asegurar un suficiente efecto terapéutico.

La Publicación de los Estados Unidos No. 2010/0249060
25 se relaciona a una composición de propionato de clobetasol de

baja dosis en vehículo acuoso basado en propilenglicol y hidroxiesterato de macrogol-glicerol.

Aunque varias de las referencias mencionadas en lo anterior describen composiciones que contienen propionato de clobetasol, la mayoría de estas son grasosas, y por consiguiente son desagradables para aplicar en áreas grandes de la piel. Además, algunas bases de crema y ungüento convencionales que contienen propilenglicol son irritantes para la piel, particularmente durante la exposición por mucho tiempo que se requiere frecuentemente para eficacia. La fluidez de las lociones frecuentemente hace su aplicación física difícil de controlar sobre un área deseada. Además, las formulaciones que contienen etanol o propilenglicol se pueden asociar con un riesgo elevado de sensibilización y tener una tendencia para inducir irritación, y de esta manera, tales formulaciones no prometen el cumplimiento del paciente. Las composiciones tópicas actualmente disponibles que comprenden clobetasol parecen mostrar efecto adverso en el sistema endocrino como es descrito en las marcas de la crema TEMOVATE® y crema TEMOVATE® E (supresión del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal).

Por consiguiente, hay una necesidad muy palpable para desarrollar la composición de clobetasol tópica efectiva con concentración reducida de activo, pero que tiene un efecto comparable al que es obtenible con composiciones de propionato de clobetasol tópicas convencionales. Además es deseable tener

una composición de propionato de clobetasol con absorción mejorada sin causar cualquier irritación a la piel.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Por consiguiente, la presente invención proporciona
5 una composición farmacéutica tópica que comprende por lo menos un corticosteroide y por lo menos un agente que aumenta la penetración. La composición de la presente invención está sustancialmente libre de propilenglicol.

En algunas modalidades, la presente invención
10 proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una dosis baja de clobetasol; una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración y un agente espesante no polimérico; una fase acuosa; y opcionalmente por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la
15 composición está sustancialmente libre de propilenglicol y sustancialmente libre de polímeros; en donde la composición tópica no muestra efectos adversos significativos en el sistema endocrino.

En algunas modalidades, la presente invención
20 proporciona una composición tópica que comprende clobetasol de dosis baja, en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado y efecto adverso reducido como se compara con TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la presente invención
25 proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, que

comprende administrar una composición tópica que comprende clobetasol de dosis baja al área de la piel afectada del sujeto, en donde el tratamiento proporciona efecto terapéutico similar o mejorado y está sustancialmente libre de efectos
5 adversos como se compara con aquel de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición tópica que comprende clobetasol de dosis baja que proporciona menor porcentaje de la reducción en la concentración de suero de sulfato de dehidroepiandrosterona
10 (DHEAS) y proporciona efecto terapéutico similar o mejorado como se compara con aquel de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, que comprende administrar una composición tópica que comprende
15 clobetasol de dosis baja, en donde el tratamiento proporciona menor porcentaje de la reducción en la concentración de suero de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y proporciona efecto terapéutico similar o mejorado como se compara con aquel de TEMOVATE®.

20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La Figura 1 muestra liberación de fármaco para una composición de la invención y un producto comercialmente disponible.

La Figura 2 muestra liberación de fármaco para una
25 composición de la invención y un producto comercialmente

disponible.

La Figura 3 muestra por ciento de inhibición de rojez para un control no tratado, composiciones de la invención, y un producto comercialmente disponible.

5 La Figura 4 muestra y AUC de rojez de la piel para un control no tratado, composiciones de la invención, y un producto comercialmente disponible.

La Figura 5 muestra análisis de eficacia: Investigator's Global Assessment (IGA) - Ejemplo 5 Contra crema
10 TEMOVATE®.

La Figura 6 muestra Resultado de Prueba de Estimulación ACTH (Niveles de Cortisol en Suero en ug/dL).

La Figura 7 muestra resultados de supresión de eje HPA (prueba de estimulación de ACTH).

15 La Figura 8 muestra concentración de plasma medio de propionato de clobetasol: Ejemplo 5 Contra Crema TEMOVATE®.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los detalles de una o más modalidades de la presente invención se exponen en este documento. Las modificaciones a
20 las modalidades descritas en este documento, y otras modalidades, serán evidentes para aquellos de habilidad ordinaria en la técnica después de un estudio de la información proporcionada en este documento. La información proporcionada en este documento, y particularmente los detalles específicos
25 de las modalidades ejemplares descritas, se proporciona

principalmente para claridad de entendimiento y sin limitaciones innecesarias que van a ser entendidas de las mismas. En caso de conflicto, la especificación de este documento, que incluye definiciones, lo controlará.

5 Definiciones: Los términos como se utilizan en la presente tienen los siguientes significados:

Clobetasol, como se utiliza en la presente, abarca derivados farmacéuticamente aceptables, farmacológicamente activos de clobetasol, que incluyen propionato de clobetasol, 10 forma de base de clobetasol, su forma de éster, su forma de isómero, ambos enantiómeros individuales de clobetasol (enantiómeros de dextrogiral y levogiral) en su forma sustancialmente pura y sus sales farmacéuticamente aceptables, mezclas (en cualquier relación) de enantiómeros de clobetasol y 15 sus sales farmacéuticamente aceptables, y metabolitos activos de clobetasol y sus sales farmacéuticamente aceptables, a menos de que sea mencionado de otra manera. La forma de estado sólido de clobetasol utilizado en la composición de la presente invención no es crítica. Por ejemplo, el propionato de 20 clobetasol puede ser amorfo o cristalino. Como será reconocido por uno de habilidad ordinaria en la técnica en el estudio de esta solicitud, clobetasol(es) son corticosteroides. En una modalidad, los términos "activo", "agente activo", o "compuesto" en la presente se refieren a corticosteroides, que 25 incluyen clobetasol, o a formas farmacéuticamente aceptables

del mismo.

El término "clobetasol de dosis baja" significa que el clobetasol está presente en una cantidad de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.045% (p/p). En algunas modalidades, se proporciona clobetasol de dosis baja de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.045% (p/p). En algunas modalidades, se proporciona clobetasol de dosis baja a una dosis de aproximadamente 0.005%, 0.01%, 0.015%, 0.02%, o 0.025% a aproximadamente 0.03%, 0.035% o 0.04% (p/p). En algunas modalidades, se proporciona clobetasol de dosis baja a una dosis de aproximadamente 0.005%, 0.01%, 0.015%, 0.02%, o 0.025% a aproximadamente 0.03%, 0.035% o 0.04% (p/p) 0.045% (p/p).

El término "sustancialmente libre" como se utiliza en la presente indica que la sustancia especificada referida está presente en cantidades no más de 10% en peso de la composición total o en cantidades no más de aproximadamente 9% en peso de la composición total, o en cantidades no más de aproximadamente 8% en peso de la composición total, o en cantidades no más de aproximadamente 7% en peso de la composición total, o en cantidades no más de aproximadamente 6% en peso de la composición total, o en cantidades no más de aproximadamente 5% en peso de la composición total, o en cantidades no más de aproximadamente 4% en peso de la composición total, o en cantidades no más de aproximadamente 3% en peso de la composición total, o en cantidades no más de aproximadamente 2%

en peso de la composición total o en cantidades no más de
aproximadamente 1% en peso de la composición total o en
una cantidad aproximadamente 0% en peso de la composición total
o completamente libre de la sustancia especificada es decir,
5 0%.

El término "farmacéuticamente aceptable" como se
utiliza en la presente, significa que los excipientes inertes
son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de
humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida,
10 incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica
y los similares, en consonancia con una relación de
beneficio/riesgo razonable.

El término "sustancialmente libre de efectos
adversos" como se utiliza en la presente significa por lo menos
15 aproximadamente 90% de la población total de pacientes no
tienen efectos adversos resultantes de las composiciones a base
de clobetasol o aproximadamente 80% de la población total de
pacientes no tienen efectos adversos o por lo menos
aproximadamente 70% de la población total de pacientes no
20 tienen efectos adversos o por lo menos aproximadamente 60% de
la población total de pacientes no tienen efectos adversos. Por
ejemplo, aproximadamente 90% de la población total de pacientes
no tienen supresión del eje HPA o aproximadamente 80% de la
población total de pacientes no tienen supresión del eje HPA o
25 por lo menos aproximadamente 70% de la población total de

pacientes no tienen supresión del eje HPA o por lo menos aproximadamente 60% de la población total de pacientes no tienen supresión del eje HPA. En algunas modalidades, "sustancialmente libre de supresión del eje HPA" como se
5 utiliza en la presente significa por lo menos aproximadamente 90% de la población total de pacientes no tienen supresión del eje HPA o aproximadamente 80% de la población total de pacientes no tienen supresión del eje HPA o por lo menos aproximadamente 70% de la población total de pacientes no
10 tienen supresión del eje HPA o por lo menos aproximadamente 60% de la población total de pacientes no tienen supresión del eje HPA. Otro efecto adverso es la reducción en la concentración en suero de DHEAS y el porcentaje de reducción de la concentración en suero de DHEAS es menor que aproximadamente 18% o el
15 porcentaje de reducción de la concentración en suero de DHEAS es menor que aproximadamente 15%, el porcentaje de reducción de la concentración en suero de DHEAS es menor que aproximadamente 12%.

El término "efecto adverso" como se utiliza en la
20 presente significa efectos adversos de los esteroides tópicos de alta-media potencia tal como clobetasol, y los efectos adversos son efectos significativos en el sistema endocrino. Los efectos adversos como se define en esta solicitud abarcan supresión reversible del eje hipotalámico-pituitario-adrenal
25 (HPA) y/o la reducción en los niveles de suero de

deshidroepiandrosterona (DHEA) y/o sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS).

"Clínicamente significativo" significa un cambio que producirá un efecto fisiológico adverso.

5 El término "dosis tópica altamente aprobada de clobetasol" como se utiliza en la presente se refiere a una dosis tópica altamente aprobada de propionato de clobetasol por la administración de Alimento y Fármaco de los Estados Unidos (US FDA) para el tratamiento de uno o más de los trastornos de la piel y la dosis tópica altamente aprobada de propionato de clobetasol por la FDA de los Estados Unidos es 0.05% (p/p), es decir, TEMOVATE® o TEMOVATE® E. El término "TEMOVATE®" se utiliza intercambiabilmente para indicar "dosis tópica altamente aprobada de propionato de clobetasol" es decir, 0.05%
10 (p/p) en forma de crema o gel o ungüento o solución; o sus equivalentes farmacéuticos o sus equivalentes terapéuticos o fármacos más tarde aprobados que se designan como AB calificado por la US FDA como por *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations* (34ª edición) o aprobación
15 de comercialización obtenida de fármacos por la US FDA a través de la Solicitud Abreviada de Nuevo Fármaco (ANDA) presentada por establishing bioequivalence to such Product". Por ejemplo, la Crema TEMOVATE® comprende propionato de clobetasol 0.5 mg/g en una base de crema de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, alcohol cetostearílico, estearato de glicerilo,
20
25

estearato de PEG 100, cera blanca, clorocresol, citrato de sodio, monohidrato de ácido cítrico y agua purificada. El Ungüento TEMOVATE® comprende propionato de clobetasol 0.5 mg/g en una base de propilenglicol, sesquioleato de sorbitán y petrolato blanco. Detalles de los excipientes de otras composiciones tales como Equivalentes terapéuticos/ Equivalentes farmacéuticos de gel TEMOVATE® o gel TEMOVATE® o solución TEMOVATE® se pueden encontrar de la US FDA o cualquier literatura pública. En algunas modalidades TEMOVATE® incluye sus equivalentes terapéuticos o farmacéuticos de la US FDA. En algunas modalidades la crema TEMOVATE® incluye sus equivalentes terapéuticos o farmacéuticos de la US FDA. TEMOVATE® es un Marca originalmente registrada por Glaxo Group Limited Corporation Great Britain Clarges house, 6-12 Clarges Street London England W1Y8DH. El último propietario listado de esta Marca es Fougera Pharmaceuticals, inc. Corporation New York 60 Baylis Road Melville New York 11747.

El término "concentraciones de plasma de clobetasol" como se utiliza en la presente indican que las concentraciones de plasma de base de clobetasol o sus sales o degradantes farmacéuticamente aceptables, a menos que hasta la forma de sal específica sea indicada; o en algunas modalidades "concentraciones de plasma de clobetasol" indican concentraciones de plasma de propionato de clobetasol o base de clobetasol.

El término "post tratamiento" como se utiliza en la presente se refiere al período de post tiempo para el curso de tratamiento tópico de aproximadamente 2 semanas o 15 días.

El término "niveles de plasma de clobetasol
5 insuficientes para reducir niveles en suero de cortisol menores de o igual a 18 ug/dL" se utiliza en la presente para indicar cualquier concentración de plasma de clobetasol que no proporciona supresión del eje HPA al sujeto tratado con la composición tópica de la presente invención, y tales
10 concentraciones de plasma se pueden seleccionar de aproximadamente 1000 pg/ml a aproximadamente 10 pg/ml o por abajo del límite cuantificable (≤ 10 pg/ml).

Los términos tales como "aproximadamente", "hasta", "generalmente", "sustancialmente" y los similares se van a
15 considerar como que modifican un término o valor tal que no es un absoluto. Tales términos serán definidos por las circunstancias y los términos que se modifican como aquellos términos se entienden por aquellos de habilidad en la técnica. Esto incluye, por lo menos, el grado de error experimental
20 esperado, error técnico y error instrumental para un experimento dado, técnica o un instrumento utilizado para medir un valor.

A menos de que sea indicado de otra manera, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades
25 tales como condiciones de reacción, y así sucesivamente

utilizados en la especificación y reivindicaciones se van a entender como que son modificadas en todos los ejemplos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos de que sea indicado a lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en
5 esta especificación y reivindicaciones son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades buscadas para ser obtenidas por la presente invención.

Como se utiliza en la presente, intervalo se puede expresar como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a
10 "aproximadamente" otros valor particular. También se entiende que hay un número de valores descritos en la presente, y que cada valor también se describe en la presente como "aproximadamente" aquel valor particular además del valor mismo. Por ejemplo, si el valor "10" es descrito, luego
15 "aproximadamente 10" también es descrito. También se entiende que cada unidad entre dos unidades particulares también son descritas. Por ejemplo, si 10 y 15 son descritos, luego también son descritos 11, 12, 13, y 14.

La presente invención puede comprender o consiste
20 esencialmente de los componentes de la presente invención así como otros ingredientes o elementos descritos en la presente. Como se utiliza en la presente, "que comprende" significa los elementos citados, o sus equivalentes en la estructura o función, más cualquier otro elemento o elementos que no son
25 citados. Los términos "que tiene", "que incluye", y

"comprendido de" también van a ser considerados como abierto al público a menos de que el contexto lo sugiera de otra manera. Como se utiliza en la presente, "que consiste esencialmente de" significa que la invención puede incluir ingredientes además de
5 aquellos citados en la reivindicación, pero solamente si los ingredientes adicionales no materialmente alteran las características básicas y novedosas de la invención reclamada.

Como se utiliza en la presente, "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento subsecuentemente
10 descrito o circunstancias o no ocurra o exista y que la descripción incluye ejemplos donde el evento o circunstancia ocurra o exista y ejemplos donde no.

El término "eficacia mejorada" o "memorar la eficacia" o "mejorar la eficacia terapéutica" como se utiliza
15 en la presente se refiere a los efectos terapéuticamente benéficos del activo tópico con reducción de los efectos adversos sistémicos como es descrito en la presente invención.

El término "eficacia terapéutica" como se utiliza en la presente significa convertir un sujeto con lesiones "muy
20 severas o severas" o "condiciones moderadas" a "leves" o "mínimas o casi claras" o "claras" en el período de tratamiento programado y estas determinaciones clínicas utilizando el método de registro Investigator Global Assessment (IGA) o por el método de ensayo vasoconstrictor (VCA) (ensayo de blanqueo
25 de la piel) para corticosteroides o cualquier método adecuado

para acceder a la actividad de corticosteroides en la piel. En algunas modalidades, el término sujeto se refiere a un paciente que sufre de trastornos de la piel tal como psoriasis. En algunas modalidades, el término "sujeto" se refiere a un
5 paciente que involucra psoriasis de por lo menos aproximadamente 5% de área de la superficie del cuerpo o un paciente que involucra psoriasis de por lo menos aproximadamente 10% de área de la superficie del cuerpo o un
10 paciente que involucra psoriasis de más de aproximadamente 10% de área de la superficie del cuerpo.

El término "flujo aumentado" como se utiliza en la presente se refiere a incremento en la permeación de la piel del activo en las capas de la piel del sujeto hasta la dermis con menos exposición sistémica es decir, el flujo aumentado
15 permite utilizar menor dosis de activo para tratar la condición de la enfermedad efectivamente.

El término "agente(s) que aumenta la penetración(es)" como se utiliza en la presente significa compuestos que aumentan la velocidad de penetración de un corticosteroide a
20 través de la piel o membrana mucosa, tal como al disminuir temporalmente la impermeabilidad de la piel o membrana mucosa.

Generalmente, un agente que aumenta la penetración es un componente utilizado para aumentar la velocidad de penetración del esteroides a través de la piel o membrana
25 mucosa, tal como al disminuir temporalmente la impermeabilidad

de la piel o membrana. Los agentes que aumentan la penetración también son conocidos como "aceleradores" y "promotores de absorción".

Ejemplos de agentes que aumentan la penetración adecuados incluyen, pero no están limitados a, polioles, glicoles (excepto propilenglicol), éteres, éteres de glicol, ésteres, sulfóxidos, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, alcoholes grasos, aceites esenciales, terpenos, terpenoides, ácidos grasos PEGilados, ésteres de ácido graso PEGilados, alcoholes grasos PEGilados y mezclas de los mismos, que incluyen polietilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, y butanodiol; sulfóxidos, que incluyen dimetilsulfóxido y decilmetilsulfóxido; éteres, que incluyen éter monoetílico de dietilenglicol y éter monometílico de dietilenglicol; ácidos grasos, que incluyen ácido láurico, ácido oleico y ácido valérico; ésteres de ácido graso, que incluyen miristato de isopropilo, palmitato de isopropil, propionato de metilo y oleato de etilo; compuestos nitrogenados que incluyen urea, dimetil acetamida, dimetilformamida 2-pirrolidona, etanolamina, metil-2-pirrolidona, dietanolamina y trietanolamina; terpenos; terpenoides; alcanonas; ácidos orgánicos, que incluyen ácido salicílico, ácido cítrico y ácido succínico; y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. En algunas modalidades, el agente que aumenta la penetración utilizado en la composición farmacéutica de la presente

invención es éter monoetílico de dietilenglicol. En algunas modalidades, el agente que aumenta la penetración no es polipropilenglicol. El agente(s) que aumenta la penetración(es) se puede utilizar intercambiablemente como solvente.

5 El término "región localizada", como se utiliza en la presente se refiere a una ubicación discreta en la superficie del cuerpo del sujeto, tal como una ubicación que experimenta un síntoma de condición que es tratado. Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" incluye tanto sujetos humanos
10 como animales. De esta manera, los usos terapéuticos veterinarios, así como usos en conexión con los sujetos humanos, se proporcionan de acuerdo con la presente invención.

Como se utiliza en la presente, los términos "tratamiento" o "tratar" se relaciona a curar o sustancialmente
15 curar una condición, así como aminorar por lo menos un síntoma de la condición, y son inclusivos del tratamiento profiláctico y tratamiento terapéutico. Como será reconocido por uno de habilidad ordinaria en la técnica, el tratamiento que se administra antes de la manifestación clínica de una condición
20 luego el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al sujeto contra desarrollar la condición). Si el tratamiento se administra después de la manifestación de la condición, el tratamiento es terapéutico (es decir, se propone disminuir, aminorar, controlar, o mantener la condición existente y/o
25 efectos secundarios asociados con la condición). Los términos

se relacionan al manejo médico de un sujeto con el intento de curar sustancialmente, aminorar, estabilizar, o prevenir sustancialmente una condición, que incluye pero no está limitado a tratamiento profiláctico para impedir, evitar, 5 obviar, anticipar, detener, o dificultar algo que suceda, o reducir la severidad de algo que suceda, especialmente mediante acción avanzada. Como tal, los términos tratamiento o tratar incluyen, pero no están limitados a: inhibir la progresión de una condición de interés; detener o prevenir el desarrollo de 10 la condición de interés; reducir la severidad de una condición de interés; aminorar o aliviar los síntomas asociados con una condición de interés; causar una regresión de la condición de interés o uno o más de los síntomas asociados con la condición de interés; y prevenir una condición de interés o el desarrollo 15 de una condición de interés.

La presente invención incluye una composición tópica que incluye un corticosteroide. En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende por lo menos un corticosteroide y por lo 20 menos un agente que aumenta la penetración. La composición de la presente invención está sustancialmente libre de propilenglicol. En algunas modalidades, la composición incluye no más de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1% en peso de la composición total.

25 De esta manera, en algunas modalidades, la

composición está sustancialmente libre de polipropilenglicol donde hay menos de 1% en peso de polipropilenglicol en la composición total. En otras modalidades, la composición está sustancialmente libre de polipropilenglicol donde hay menos de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10% en peso de polipropilenglicol en la composición total. En otras modalidades, la composición está sustancialmente libre de polipropilenglicol donde hay menos de aproximadamente 0% en peso de polipropileno en la composición total.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende la cantidad terapéuticamente efectiva de propionato de clobetasol, por lo menos un agente que aumenta la penetración y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está sustancialmente libre de propilenglicol. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para proporcionar un flujo aumentado de propionato de clobetasol a través de la región localizada de la superficie del cuerpo para alcanzar la capa de la dermis, que comprende administrar a un individuo la cantidad efectiva de la composición farmacéutica tópica que comprende: (a) dosis baja de propionato de clobetasol, (b) una fase de aceite que comprende: por lo menos un agente que aumenta la penetración y un agente espesante no polimérico, (c) una fase acuosa; y (d) opcionalmente, por lo menos un excipiente farmacéuticamente

aceptable; en donde la composición está sustancialmente libre de propilenglicol y sustancialmente libre de polímeros.

En algunas modalidades, la composición de la presente solicitud proporciona eficacia comparable o aumentada sobre el
5 propionato de clobetasol de 0.05% (p/p) de composición de crema comercialmente disponible (crema TEMOVATE E®) y no muestra efecto adverso significativo en el sistema endocrino como es descrito en la presente y como se conoce por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica.

10 Los corticosteroides tópicos proporcionan efecto advero en el sistema endocrino humano. Los corticosteroides de alta potencia muestran alta incidencia de los efectos secundarios sistémicos tal como supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) este efecto es reversible. Los
15 corticosteroides tópicos se absorben sistemáticamente y muestran supresión del eje HPA. La supresión del eje HPA es un problema crítico de seguridad en la terapia de corticosteroide típica. La supresión del eje HPA se evalúa generalmente por ciertos parámetros tales como niveles de cortisol y niveles de
20 dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) en sangre de un sujeto durante el programa de tratamiento. Los niveles de cortisol se determinan por la prueba de estimulación ACTH (cosintropina). La prueba de estimulación de ACTH mide como las glándulas adrenales
25 responden a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). ACTH es una

hormona producida en la glándula pituitaria que estimula las glándulas adrenales para liberar una hormona llamada cortisol. La forma hecha por el hombre de ACTH se llama cosintropina. El nivel normal de cortisol es menos de 18 mcg/dL en un sujeto normal y nivel de cortisol va más alto que 18 a 20 microgramos por decilitro (mcg/dL) después de la inyección de ACTH al sujeto y niveles de DHEA/DHEAS similarmente también cambian en un sujeto quien se somete al tratamiento con corticosteroides tópicos, generalmente el intervalo de referencia estándar de DHEA es 280-640 µg/dL en hombres y 65-380 µg/dL es en mujeres.

El propionato de clobetasol es un corticosteroide tópico altamente potente, que se conoce que tiene efecto en el sistema endocrino que suprime el eje HPA en dosis tan bajas como 2 gramos por día. Las deficiencias de la terapia previamente descrita incluyen la necesidad de la evaluación periódica para la supresión del eje HPA y modificación en el programa de dosificación y administración debido a la supresión del eje HPA.

Distintivamente, la composición tópica de la presente invención no muestra efecto adverso significativo en el sistema endocrino, cuando se aplica dos veces diario durante 15 días (2 semanas) en los sujetos que tienen área de superficie del cuerpo afectado de por lo menos 20% hasta 50% excluyendo la cara, cuero cabelludo, ingle, axila y otras áreas intertriginosas.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de clobetasol; una fase aceite que comprende por lo menos un aumentador de penetración de la piel; una fase acuosa
5 y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para profilaxis, aminoración, o tratamiento de psoriasis, alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de dermatosis responsiva de
10 esteroides, eritema, reacciones sensibles al contacto, y otras enfermedades o trastornos asociados, al administrar a un individuo la cantidad efectiva de la composición tópica que comprende:

- (a) una dosis baja de propionato de clobetasol,
- 15 (b) una fase de aceite que comprende: por lo menos un agente que aumenta la penetración y un agente espesante no polimérico,
- (c) una fase acuosa; y
- (d) opcionalmente, por lo menos un excipiente
20 farmacéuticamente aceptable; en donde la composición está sustancialmente libre de propilenglicol y sustancialmente libre de polímeros.

En algunas modalidades, el clobetasol presente en las cantidades de la composición de aproximadamente 0.005% a
25 aproximadamente 0.1% del peso total de la composición. En

algunas modalidades, el propionato de clobetasol está presente en cantidades de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% de la composición, o en cantidades de hasta aproximadamente 0.025% del peso total de la composición.

5 En algunas modalidades de la presente invención, el propionato de clobetasol está presente en cantidades de hasta aproximadamente 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.010, 0.011, 0.012, 0.013, 0.014, 0.015, 0.016, 0.017, 0.018, 0.019, 0.020, 0.021, 0.022, 0.023, 0.024, 0.025, 0.026, 0.027, 0.028, 10 0.029, 0.030, 0.031, 0.032, 0.033, 0.034, 0.035, 0.036, 0.037, 0.038, 0.039, 0.040, 0.041, 0.042, 0.043, 0.044, o 0.045% del peso total de la composición. En algunas modalidades, el propionato de clobetasol está presente en cantidades de menos de 0.050% del peso total de la composición. En algunas 15 modalidades, el propionato de clobetasol está presente en cantidades de aproximadamente 0.010 a aproximadamente 0.040% de peso total de la composición. En algunas modalidades, el propionato de clobetasol está presente en cantidades de aproximadamente 0.015 a aproximadamente 0.035% del peso total 20 de la composición. En algunas modalidades, el propionato de clobetasol está presente en cantidades de aproximadamente 0.020 a aproximadamente 0.030% del peso total de la composición.

 En otras modalidades, la composición de la presente invención comprende por lo menos un agente que aumenta la 25 penetración en una cantidad de aproximadamente 1% a

aproximadamente 30.0% del peso de la composición, o en cantidades de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10.0% de la composición. En algunas modalidades de la presente invención, el por lo menos un agente que aumenta la penetración
5 se proporciona en cantidades de hasta aproximadamente 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, o 10% del peso de la composición.

10 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende: una dosis baja de propionato de clobetasol en una cantidad seleccionada de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.1% del peso total de la composición; una fase aceite que comprende por lo menos
15 un agente que aumenta la penetración en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 15.0% del peso total de la composición y un agente espesante no polimérico, una fase acuosa, y opcionalmente, por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está
20 sustancialmente libre de propilenglicol y sustancialmente libre de polímeros.

En todavía otra modalidad, la presente invención proporciona un método para profilaxis, aminoración o tratamiento de enfermedades o trastornos de la piel tales como
25 psoriasis/placas psoriáticas, alivio de las manifestaciones

inflamatorias y pruríticas de dermatosis responsiva de esteroides, eritema, reacciones sensibles al contacto, dermatitis atópicas, dermatitis seborreica, eczema, psoriasis de placa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis de cuero cabelludo, y otras enfermedades o trastornos asociados, al administrar a un individuo una cantidad efectiva de una composición tópica que comprende: (a) propionato de clobetasol en una cantidad de aproximadamente 0.025% del peso total de la composición, (b) una fase de aceite que comprende: por lo menos un agente que aumenta la penetración y un agente espesante no polimérico, (c) una fase acuosa, y (d) por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está sustancialmente libre de propilenglicol y la composición tiene eficacia comparable o mejorada comparada con la composición de crema de propionato de clobetasol 0.05% (p/p) comercialmente disponible (crema TEMOVATE®). En algunas modalidades, la composición tópica se administra dos veces al día durante un período de 4 semanas o la composición tópica se administra dos veces al día durante un período de por lo menos 2 semanas.

En otra modalidad, el agente que aumenta la penetración utilizado en la presente invención se selecciona del grupo que consiste de polioles, glicoles (excepto propilenglicol), éteres, éteres de glicol, ésteres, sulfóxidos, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, alcoholes grasos,

aceites esenciales, terpenos, terpenoides, ácidos grasos PEGilados, ésteres de ácido graso PEGilados, alcoholes grasos PEGilados y mezclas de los mismos.

En otras modalidades de la presente invención, el
5 agente que aumenta la penetración es monoetiléter de dietilenglicol.

En algunas modalidades, una composición de la presente invención comprende uno o más agentes activos adicionales que son útiles en el manejo de psoriasis y
10 condiciones patológicas asociadas que incluyen agentes activos sintéticos, semi-sintéticos o naturalmente obtenidos.

La composición de la presente invención se puede utilizar para profilaxis, aminoración, o tratamiento de enfermedades y trastornos de la piel, al administrar una
15 cantidad farmacéuticamente efectiva de la composición a un sujeto en necesidad del mismo. Las composiciones de la presente invención son útiles en conjunción con otras terapias, tal como fototerapia.

En otras modalidades, la presente invención
20 proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica tópica, que comprende:

(i) preparar una fase de aceite al fundir y agitar el agente(s) espesante, emulsificador (es) seguido por conservador(es) y emoliente(s);

25 (ii) preparar una fase acuosa al calentar agua,

(iii) preparar una emulsión al adicionar la fase de aceite de la etapa (i) a la fase acuosa de la etapa (ii) o *vice versa* bajo homogenización constante,

(iv) disolver una solución premezclada de clobetasol
5 en un solvente seguido por la adición de un antioxidante(s) y homogenizar para obtener una solución de clobetasol, y

(v) adicionar la solución de clobetasol obtenida en la etapa (iv) a la emulsión preparada en la etapa (iii) seguido por la homogenización y enfriamiento para obtener una
10 composición de crema.

En aun modalidades adicionales, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica tópica que comprende:

(i) preparar una fase de aceite al fundir y agitar
15 alcohol estearílico, alcohol cetílico, cera blanca; estearato de glicerilo y estearato de PEG 100 y emoliente, seguido por metil parabeno y propil parabeno, y la parte restante del aceite mineral,

(ii) preparar una fase acuosa al adicionar solución
20 de sorbitol en agua calentada,

(iii) preparar una emulsión al adicionar la fase de aceite de la etapa (i) a la fase acuosa (ii) o *vice versa* bajo homogenización,

disolver una solución premezclada de propionato de
25 clobetasol en un éter monoetílico de dietilenglicol y seguido

por la adición de BHT y homogenizar para obtener una solución de propionato de clobetasol, y

(iv) adicionar la solución de esteroides obtenida en la etapa (iv) a la emulsión preparada en la etapa (iii) seguido
5 por homogenización para obtener una composición de crema.

En modalidades adicionales, las composiciones de la presente invención utilizando uno o más de otros corticosteroides se pueden preparar al utilizar un proceso similar a aquel descrito en lo anterior.

10 La composición farmacéutica tópica de la presente invención es útil en la profilaxis, aminoración o tratamiento de enfermedades o trastornos de la piel tales como psoriasis/placas psoriáticas, alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de dermatosis responsiva de esteroides, eritema,
15 reacciones sensibles al contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, eczema, psoriasis de placa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis del cuero cabelludo y otras enfermedades o trastornos asociados.

En algunas modalidades de la presente invención, se
20 encontró de manera sorprendente que las composiciones tópicas de la invención que contienen una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y una fase acuosa, proporciona un flujo aumentado de clobetasol a través de la región localizada de la superficie del cuerpo para
25 alcanzar la capa de la dermis; esto ventajosamente permite el

uso de una concentración más baja de clobetasol, es decir, aproximadamente 50% menos de la forma de dosificación comercialmente disponible de crema TEMOVATE® (que contiene 0.05% (p/p) de propionato de clobetasol), mientras que
5 proporciona una eficacia similar o mejorada y no proporciona efecto significativo en el sistema endocrino es decir, supresión del eje HPA.

En aun modalidades adicionales de la invención, se ha encontrado ahora que la composición farmacéutica de la presente
10 invención que contiene 3% del agente que aumenta la penetración proporciona eficacia similar o mejorada como se compara con la crema TEMOVATE® (que contiene 0.05% (p/p) de propionato de clobetasol). En modalidades adicionales de la invención, la composición farmacéutica de la presente invención contiene 10%
15 de agente que aumenta la penetración.

Además, se observa que la composición farmacéutica tópica de la presente invención, que está libre de propilenglicol, no es irritante, no tóxica, y bien tolerada y está libre de cualquier atributo indeseado, para de esta manera
20 proporcionar un alto grado de cumplimiento del paciente.

En otras modalidades, las composiciones de la presente solicitud son físicamente y químicamente estables.

En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente invención son útiles en el alivio de las
25 manifestaciones inflamatorias y pruríticas de dermatosis

responsiva de esteroides, y además puede proporcionar un efecto hidratante y/o calmante en el sitio de la aplicación a la piel. La composición de la aplicación reduce la sequedad que acompaña la acumulación de piel en las placas psoriáticas.

5 En otras modalidades, la composición de la solicitud se puede aplicar directamente a las lesiones psoriáticas o dermatosis y puede ayudar a reducir la inflamación, remover la escala construida, reducir la rotación de la piel y/o aclarar la piel afectada de las placas.

10 En algunas modalidades, las composiciones de la presente invención pueden utilizar cualquiera de los corticosteroides tópicos, ya sea solos o en combinación de otros. Los ejemplos adecuados de corticosteroides tópicos incluyen, pero no limitados a, propionato de clobetasol,
15 dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato de sodio de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, pivalato de clocortolona, desonida, desoximetasona, dexametasona, acetato de dexametasona,
20 nicotinato de dexametasona, propionato de dexametasona, fosfato de sodio de dexametasona, valerato de dexametasona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluandrenolida, pivalato de flumetasona, acetona de fluocinolona, fluocinonida, éster butílico de fluocortina, propionato de
25 fluticasona, halcinonida, propionato de halobetasol,

monohidrato de halometasona, hidrocortisona, fosfato de sodio de hidrocortisona, succionato de sodio de hidrocortisona, hidrocortisona-17-butilato-21-propionato, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, probutato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, acetato de prednisolona, prednisolona-17-valerato-21-acetato, acetonida de triamcinolona, acetato de triamcinolona, diacetato de triamcinolona y prednicarbato. Otros compuestos de fármaco también son útiles, y esta solicitud además contempla específicamente el uso de cualquiera de las combinaciones de fármacos de esteroides.

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden estar en la forma de solución, suspensión, emulsiones, cremas, ungüentos, lociones, microemulsiones, nanoemulsiones, emulgeles, liposomas, micelas, micelas inversas, geles, hidrogeles, rocíos y los similares.

En una modalidad, la composición tópica de la presente invención puede estar en la forma de composiciones, que comprende dos fases: una fase de aceite y una fase acuosa y composiciones de la presente invención pueden estar en la forma de emulsiones, cremas, lociones, microemulsiones, nanoemulsiones, emulgeles, liposomas, micelas, micela inversa,

rocío y los similares. En algunas modalidades, las composiciones pueden estar en la forma de una emulsión. La emulsión puede estar en la forma de un tipo de aceite en agua de emulsión o un tipo de agua en aceite de emulsión. Una
5 emulsión de base acuosa, tal como una emulsión de aceite en agua, frecuentemente tiene menor viscosidad que otros tipos emulsión y exhiben estabilidad almacenada apreciable y cumplimiento del paciente. Generalmente, las emulsiones de aceite en agua tienen mejores propiedades de sensación de la
10 piel, cuando se aplican a la piel, ya que estas dan sensaciones similares a un material acuoso.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan como emulsiones, que comprenden una fase aceitosa o hidrofóbica, una
15 fase acuosa o hidrofílica y un emulsificador. Cuando la fase aceitosa se dispersa como gotitas dentro de una fase continua acuosa, esto se llama un tipo "aceite en agua" de emulsión. Cuando la fase acuosa se dispersa como gotitas dentro de una fase continua aceitosa, esto se llama un tipo "agua en aceite"
20 de emulsión.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica de la presente invención es una emulsión de aceite en agua tópica de base acuosa. El término "base acuosa" se define como una emulsión que comprende alto porcentaje de agua. La
25 composición de emulsión de aceite en agua de base acuosa de la

presente invención comprende por lo menos 60% de agua en la composición final, o comprende por lo menos 70% de agua en la composición final.

En algunas modalidades, una composición de emulsión de aceite en agua tópica de base acuosa de la presente invención comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de un corticosteroide y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está sustancialmente libre de propilenglicol y sustancialmente libre de polímeros.

En algunas modalidades, una composición de emulsión de aceite en agua tópica de base acuosa de la presente invención comprende: (a) una cantidad terapéuticamente aceptable de clobetasol (b) una fase de aceite discontinua que comprende: un solvente y por lo menos un agente que aumenta la penetración; (c) una fase acuosa continua; y (d) por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está sustancialmente libre de propilenglicol y sustancialmente libre de polímeros. En algunas modalidades, la composición tópica comprende: (a) una cantidad terapéuticamente aceptable de clobetasol de aproximadamente 0.025% (p/p); (b) una fase de aceite que comprende: por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; (c) una fase acuosa; y (d) opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición tópica

está sustancialmente libre de propilenglicol y sustancialmente libre de polímeros; en donde la composición tópica no proporciona efecto adverso significativo en el sistema endocrino.

5 En modalidades adicionales, una composición de emulsión de aceite en agua tópica de base acuosa de la presente invención tiene viscosidad en el intervalo de aproximadamente 10 cP a aproximadamente 100000 cP. Las viscosidades de las composiciones de emulsión de base acuosa de la presente
10 invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.01-100 Pascal segundos, "Pa•s" (10-1,00,000 cP), o aproximadamente 0.1 a 100 Pa•s (100-1,00,000 cP) o aproximadamente 1-50 Pa•s (1000-50,000 cP), o aproximadamente 0.01-15 Pa•s (10-15,000 centipoise, "cP"), o aproximadamente 0.02-1.5 Pa•s (20-1,500
15 cP), o aproximadamente 0.05-1 Pa•s (50-1,000 cP).

La viscosidad de las composiciones tópicas de la presente invención está en el intervalo de aproximadamente 0.1 cP a aproximadamente 500 cP cuando se mide mediante el viscosímetro Brookfield Cap 2000+ con varilla no. 1 a 530 rpm a
20 25°C.

En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente invención incluye uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que pueden actuar como portador(es), emulsificador(es), co-emulsificador(es)
25 solvente(s), co-solvente(s), emoliente(s), antioxidante(s),

conservador(es), agente(s) gelificante o espesante, polímero(s), surfactante(s), agente calmante(s), modificador(es) de pH, solubilizador(es), humectante(s), humectante(s), base(s) aceitosa y los similares.

5 El término 'portador' o "vehículo" representa ingredientes orgánicos o inorgánicos, naturales o sintéticos, con lo que un ingrediente activo se combina para facilitar la aplicación de una composición. Ejemplos de portadores incluyen, pero no limitados a, agua, acetona, solos o en combinación con
10 materiales tales como fluidos de silicona. En ciertas modalidades, el portador puede comprender, además de agua, sustancias inmiscibles de agua tales como cualquiera de los ésteres grasos farmacéuticamente aceptables de ácidos grasos naturales, triglicéridos de animal o vegetal, triglicéridos de
15 cadena median, mezclas de mono-, di- y/o triglicéridos, ceras, aceites vegetales hidrogenados y mezclas de los mismos.

Ejemplos de agentes de emulsificación incluyen, pero no limitados a, cocoanfo diacetato disódico, gliceril cocoato oxietilenado (7 EO), succinato de PEG-20 hexadecenilo, éter
20 estearílico de PEG-15, sales de monosulfosuccinato de monoetanolamida ricinoleico, triglicérido ricinoleico hidrogenado oxietilenado que contiene 60 unidades de óxido de etileno tales como los productos comercializados por BASF bajo las marcas CREMOPHOR® RH 60 o CREMOPHOR® RH 40 (aceite de
25 ricino hidrogenado de polioxil 40), polímeros tales como

poloxámeros, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, y las sustancias grasas no sólidas a temperatura ambiente (es decir, a temperaturas que varían de aproximadamente 20 a 35°C) tales como aceite de ajonjolí, aceite de almendra dulce, aceite de piedra de albaricoque, 5 aceite de girasol, palmitato de octoxiglicerilo (o palmitato de éter glicerílico de 2-etilhexilo), behenato de octoxiglicerilo (o behenato de éter glicerílico de 2-etilhexilo), adipato de dioctilo y tartratos de dialcoholes ramificados. Los ésteres de 10 ácido graso de sorbitán son una serie de mezclas de ésteres parciales de sorbitol y sus mono- y dianhídridos con ácidos grasos. Los ésteres de sorbitán incluyen productos comercializados como ARLACEL® 20, ARLACEL 40, ARLACEL 60, ARLACEL 80, ARLACEL83, ARLACEL 85, ARLACEL 987, ARLACEL C, 15 estearato de PEG-6 y estearato de glicol y estearato de PEG-32 (TEFOSE® 63), y estearato de PEG-6 y estearato de PEG-32 (TEFOSE® 1500), estearato de glicerilo y estearato de PEG 100 (TEFOSE® 165) y cualquiera de las mezclas de los mismos. Los éteres de polietilenglicol de ácido esteárico están en otro 20 grupo de emulsificadores que se pueden utilizar en las emulsiones. Ejemplos de éteres de polietilenglicol de ácido esteárico incluyen, pero no limitados a, steareth-2, steareth-4, steareth-6, steareth-7, steareth-10, steareth-11, steareth-13, steareth-15, steareth-20, éteres de polietilenglicol de 25 alcohol estearílico (steareth 21) y cualquiera de las mezclas

de los mismos. Otros agentes de emulsificación incluyen lauril sulfato de sodio, bromuro de cetil trialquil amonio, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán y cualquiera de las mezclas de los mismos.

5 Los agentes de emulsificación no iónicos incluyen aquellos que se pueden definir ampliamente como productos de condensación de alcoholes de cadena larga, *por ejemplo*, alcoholes de C8-30, con polímeros de azúcar o almidón, es decir, glicósidos. Varios azúcares incluyen, pero no limitados
10 a, glucosa, fructosa, manosa y galactosa, y varios alcoholes de cadena larga incluyen, pero no están limitados a, alcohol decílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico y cualquiera de las mezclas de los mismos.

15 Otros agentes de emulsificación no iónicos útiles incluyen productos de condensación de óxidos de alquileo con ácidos grasos tales como ésteres de óxido de alquileo de ácidos grasos. Otros surfactantes no iónicos son los productos de condensación de óxidos de alquileo con 2 moles de ácidos
20 grasos tales como diésteres de óxido de alquileo de ácidos grasos.

 Los agentes de emulsificación también pueden incluir cualquiera de una amplia variedad de surfactantes catiónicos, aniónicos, zwitteriónicos y anfotéricos que se conocen en la
25 técnica. Ejemplos de agentes de emulsificación aniónicos

incluyen, pero no limitados a, isetionatos de alquilo, sulfatos de alquilo y éter alquílico y sales de los mismos, fosfatos de alquilo y éter alquenílicos y sales de los mismos, tauratos de alquil metilo y jabones (*por ejemplo*, sales de metal alcalino y sales de sodio o potasio) de ácidos grasos.

Ejemplos de agentes de emulsificación anfotéricos y zwitteriónicos incluyen aquellos que son descritos ampliamente como derivados de aminas secundarias y terciarias alifáticas y aminas en las cuales el radical alifático puede ser de cadena recta o ramificada, en donde uno de los sustituyentes alifáticos contienen de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de carbono y uno contiene un grupo de solubilización de agua aniónica, *por ejemplo*, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Ejemplos específicos incluyen, pero no limitados a, acetatos de alquilimino, iminodialcanoatos y aminoalcanoatos, imidazolinio y derivados de amonio. Otros agentes de emulsificación anfotéricos y zwitteriónicos adecuados incluyen betaínas, sultaínas, hidroxisultaínas, sarcosinatos de alquilo y sarcosinatos de alcanoilo.

Los agentes de emulsificación de silicona son siloxanos de organopoli orgánicamente modificados típicamente, algunas veces llamados surfactantes de silicona. Los agentes de emulsificación de silicona útiles incluyen copolioses de dimeticona. Estos materiales son siloxanos de polidimetilo, que se han modificado para incluir cadenas laterales de poliéter

tales como cadenas de óxido de polietileno, cadenas de óxido de polipropileno, mezclas de estas cadenas, y porciones que contienen cadenas de poliéter derivadas de tanto óxido de etileno como óxido de propileno.

5 Los co-emulsificadores o agentes de emulsificación secundarios incluyen, pero no limitados a, polioxilglicéridos tales como macrogolglicéridos de oleoilo (LABRAFIL® M 1944CS), macrogolglicéridos de linoleoilo (LABRAFIL® M 2125CS), macrogolglicéridos de caprilocaproilo (LABRASOL®), alcohol
10 cetílico (y) ceteth-20 (y) steareth-20 (EMULCIRE^{MR} 61 WL 2659), estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-75 (GELOT® 64), succionato de d-alfa tocoferilo de polietilenglicol 1000 (TPGS) y cualquiera de las mezclas de los mismos.

 El término "solvente" se refiere a componentes que
15 ayudan en la disolución del fármaco en la formulación. Los solventes sirven para mantener una solución del fármaco en la composición. Algunos solventes también pueden aumentar la penetración percutánea del fármaco y/o actuar como humectantes. Para corticosteroides tópicos, los solventes pueden incluir
20 sustancias inmiscibles en agua tales como ésteres grasos de ácidos grasos naturales, triglicéridos de animal o vegetal, triglicéridos de cadena mediana, mezclas de mono-, di- y/o triglicéridos, ceras, aceites vegetales hidrogenados y mezclas de los mismos. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero no
25 limitados a, aceite de ricino, miristato de isopropilo,

isossorbida de dimetilo, alcohol oleílico, labrafil, labrasol, triglicéridos de cadena mediana, sebacato de dietilo, aceite de lanolina, triglicéridos de citrato triisocetilo que tienen 10-18 átomos de carbono, triglicéridos caprílicos/cápricos, aceite
5 de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de visón, aceite de olivo, aceite de palma, aceite de girasol, aceite de nuez, aceites de parafina saturada, aceites minerales, aceites vegetales o glicéridos y los similares. El solvente también se puede seleccionar del
10 grupo que comprende éter monoalquílico de dietilenglicol tales como éter monometílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol o mezclas de los mismos. En algunas modalidades, el solvente es éter monoetílico de dietilenglicol. Se comercializa por Gattefosse bajo el nombre comercial
15 TRANSCUTOL®, TRANSCUTOL-P®, TRANSCUTOL-CG® y TRANSCUTOL-HP®.

En una modalidad, un solvente se selecciona del grupo que consiste de: aceite mineral, miristato de isopropilo, isossorbida de dimetilo, Alcohol oleílico, labrafil, labrasol, triglicérido de cadena mediana, sebacato de dietilo, lauril
20 sulfato de amonio, óxido de lauramina, sulfato de sodio laureth, n-metil-2-pirrolidinona, ácido octanoico, cocobetaina, dimetilsulfóxido, sulfato de laureth 2 sódico, alcohol bencílico, acetato de etilo, ácido láctico, ácido oleico, acetato de etilo, aceite de menta verde, ácido isosteárico,
25 etanol, diacetato de propilenglicol, isossorbida de dimetilo, 1-

butanol, metil gluceth-10, lauroilsarcosinato de sodio, polisorbato 20, alcohol isopropílico, 1-butanol, Capryol 90, sorbitanmonooleato, ricinoleato de glicerilo, poloxámero, polietilenglicol 200, polisorbato 65, triacetina, alcohol
5 bencílico, aceite de ricino, arlacel 165, ricinooleato de propilenglicol, isostearato de glicerilo, propilenglicol, ftalato de dietilo, oleato de glicerilo, laurato de PEG-8, sesquioleato de sorbitán, oleato de PPG-26, 1-octanol, Lauroglicol_FCC, diisopropiladipato, laureth 4 y sebacato de
10 dietilo para solubilizar el propionato de clobetasol. Las composiciones de la presente invención que comprenden de aproximadamente 1% (p/p) a 30% (p/p) de solvente basado en peso total de la composición.

El término "emolientes" son sustancias que suavizan y
15 calman la piel. Se utilizan para prevenir la sequedad y descamación de la piel. Ejemplos de emolientes que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no limitados a, aceites de origen natural tales como aceite de almendra, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de
20 cacahuete y los similares, ácidos grasos tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico, ésteres de alcohol monohídrico de los ácidos grasos tales como laurato de etilo, laurato de isopropilo, miristato de etilo, miristato de n-propilo, miristato de isopropilo, palmitato de
25 etilo, palmitato de isopropilo, palmitato de metilo, estearato

de metilo, estearato de etilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, estearato de isobutilo, estearato de amilo y estearato de isoamilo, glicoles tales como etilenglicol, dietilenglicol, polietilenglicol, alcoholes alifáticos ramificados tales como alcohol laurílico, alcohol miristílico y alcohol estearílico o mezclas de los mismos. Los emolientes ejemplares incluyen triglicéridos caprílicos/cápricos, aceite de ricino, cetareth-20, cetareth-30, alcohol cetearílico, ceteth 20, alcohol cetostearílico, alcohol cetílico, alcohol cetil estearílico, manteca de cacao, adipato de diisopropilo, glicerina, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lanolina, alcohol lanolínico, lanolina hidrogenada, parafinas líquidas, ácido linoleico, aceite mineral, ácido oleico, petrolato blanco, polietilenglicol, éteres de alcohol graso de polioxietilenglicol, siliconas y mezclas de los mismos.

Las siliconas son siloxanos organopolí orgánicamente modificados típicamente, algunas veces llamados surfactantes de silicona. Los emolientes de polisiloxano o silicona útiles incluyen, pero no limitados a, polímero de polisiloxano, copolíoles de dimeticona, ciclometiconas. Estos materiales son siloxanos de polidimetilo, que se han modificado para incluir cadenas laterales de poliéter tales como cadenas de óxido de polietileno, cadenas de óxido de polipropileno, mezclas de

estas cadenas, y porciones que contienen cadenas de poliéter derivadas de tanto óxido de etileno como óxido de propileno.

El término "antioxidantes" son sustancias que inhiben la oxidación o suprimen reacciones promovidas por oxígeno o peróxidos. Los antioxidantes, especialmente antioxidantes solubles de lípido, se pueden absorber en la membrana celular para neutralizar radicales de oxígeno y para de esta manera proteger la membrana. Los antioxidantes adecuados que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no limitados a, ácido ascórbico (vitamina C), glutatión, ácido lipoico, ácido úrico, ácido sórbico, carotenos, α -tocoferol (vitamina E), TPGS, ubiquinol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, benzoato de sodio, galato de propilo (PG, E310) y butilhidroquinona terciario.

El término "conservador" se refiere a un químico natural o sintético que previene la descomposición de la composición por crecimiento microbiano o por cambios químicos indeseables. Los conservadores se pueden incorporar deseablemente en una composición para proteger contra el crecimiento de microorganismos potencialmente perjudiciales. Mientras que los microorganismos tienden a crecer en una fase acuosa y también pueden residir en una fase hidrofóbica o de aceite. Ejemplos de conservadores que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no limitados a, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, clorocresol,

cloruro de benzalconio, cloruro de cetrimonio, edetato de sodio, ácido bórico, ácido sórbico o cualquiera de las mezclas de los mismos.

El término "agentes espesantes" o "agentes
5 gelificantes" se utilizan para dar volumen a la composición. Ejemplos de agentes espesantes o agentes gelificantes que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no limitados a carbómeros, polietilenglicoles, polímeros de acrilato, polímeros de metacrilato, polivinilpirrolidonas,
10 copolímeros basados en metacrilato de butilo y povidona de metacrilato de metilo, acetatos de vinilo, acetatos de polivinilo, celulosas, gomas, alginatos, ftalatos de acetato de celulosa, butiratos de acetato de celulosa, ftalatos de hidroxipropil metil celulosa y los similares. Ejemplos incluyen
15 productos de CARBOPOL®, PEG 400, EUDRAGIT® 100, EUDRAGIT® RSPO, EUDRAGIT® RLPO, EUDRAGIT® ND40, PLASDONE®, copolímeros basados en metacrilato de butilo y metacrilato de metilo (PLASTOID® B), celulosas de alquilo tales como celulosas de etilo y celulosas de metilo, hidroxialquil celulosas tales como hidroxietil
20 celulosa e hidroxipropil celulosa, hidroxialquil alquil celulosas tales como hidroxipropil metil celulosas e hidroxibutil metil celulosas, gomas tales como goma de xantano, tragacanto, goma guar, goma de algarroba, acacia y los similares.

25 En una modalidad, los agentes espesantes son agentes

espesantes no poliméricos, ejemplos de agentes espesantes no poliméricos son alcohol graso seleccionado del grupo que comprende: alcohol cetílico, parafina, alcohol estearílico, cera blanca, ésteres de cetilo cerosos, cera microcristalina, 5 cera de emulsificación aniónica, cera de emulsificación no iónica, cera amarilla, aceite de ricino, ceresina, alcohol cetostearílico, ciclometicona, behenato de glicerilo, hectorita, alcohol miristílico, alcohol cetilsteárico, trioleína y lanolina. Alcoholes grasos que se pueden utilizar 10 como agente espesante no polimérico, incluye pero no limitados a alcohol estearílico, alcohol oleílico, alcohol cetílico, alcohol cetostearílico son alcoholes grasos de cadena larga. El Alcohol Estearílico es un sólido ceroso, blanco con un olor débil, mientras que el alcohol oleílico y octil dodecanol son 15 líquidos incoloros, claros. El alcohol oleílico es un alcohol graso insaturado, similar a los alcoholes grasos saturados de alcohol estearílico y alcohol cetílico. En una modalidad, las composiciones tópicas de la presente invención están sustancialmente libres de polímeros.

20 Otros agentes espesantes o agentes gelificantes o polímeros que son útiles en la presente invención incluyen, pero no limitados a, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, alcoholes polivinílicos, éteres 25 de polivinilo, ésteres de polivinilo, haluros de polivinilo,

poliglicolidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de
 los mismos, éteres de celulosa, ésteres de celulosa,
 nitrocelulosas, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos,
 acetatos de celulosa, propionatos de celulosa, butiratos de
 5 acetato de celulosa, ftalatos de acetato de celulosa,
 carboxiletil celulosas, triacetatos de celulosa, sales de sodio
 de sulfato de celulosa, poli(etacrilato de metilo),
 poli(etilmetacrilato), poli(butilmetacrilato),
 poli(isobutilmetacrilato), poli(hexilmetacrilato),
 10 poli(isodecilmecacrilato), poli(metacrilato de laurilo),
 poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo),
 poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo),
 poli(acrilato de octadecilo), polietilenos, polipropilenos,
 poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(etilen
 15 tereftalato), poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo),
 poli(cloruro de vinilo), poliestirenos y los similares, que
 incluyen sus mezclas de los mismos.

Ejemplos de otros polímeros útiles que pueden actuar
 como agentes espesantes o agentes gelificantes incluyen, pero
 20 no limitados a, polímeros sintéticos, tales como polímeros de
 ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto
 éster), poliuretanos, poli(ácido butírico), poli(ácido
 valérico), poli(caprolactona), poli(hidroxibutirato),
 poli(lactida-co-glicólido), poli(lactida-co-caprolactona) y
 25 polímeros naturales tales como alginato y otros polisacáridos

que incluyen pero no limitados a arabinanos, fructanos, fucanos, galactanos, galacturonanos, glucanos, mananos, xilanos (tal como, por ejemplo, inulina), levan, fucoidan, carragenano, galactocarolosa, ácido péctico, pectina, amilosa, pululano, 5 glicógeno, amilopectina, celulosa, dextrano, pustulan, quitina, agarosa, queratan, condroitina, dermatan, ácido hialurónico, ácido algínico, goma de xantano, almidones, y varios otros homopolímeros y heteropolímeros naturales, tales como aquellos que contienen uno o más de aldosas, quetosas, ácidos o aminas, 10 erutrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, eritrulosa, ribulosa, xilulosa, psicosa, fructosa, sorbosa, tagatosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, trehalosa, maltosa, celobiosa, glicina, serina, treonina, cisteína, 15 tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina, ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido galacturónico, ácido manurónico, glucosamina, galactosamina y ácido neuramínico, y derivados que ocurren naturalmente de los mismos, y que 20 incluyen dextrano y celulosa, colágeno, albúmina y otras proteínas hidrofílicas, zeínas y otras prolaminas y proteínas hidrofóbicas, copolímeros y mezclas de los mismos.

El término "humectante" se refiere a una sustancia higroscópica que es frecuentemente una molécula con varios 25 grupos hidrofílicos, grupos hidroxilo mucho más frecuentes,

pero aminas y grupos carboxilo, algunas veces esterificados, se pueden encontrar también; la afinidad para formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua es crucial aquí. Ejemplos de humectantes incluyen, pero no limitados a, glicerol, y triacetato de glicerilo (E1518). Otros pueden ser polioles de azúcar similares a sorbitol (E420), xilitol y maltitol (E965), polioles poliméricos similares a polidextrosa (E1200), o extractos naturales similares a quiyaya (E999), ácido láctico o urea.

10 Algunos de los excipientes descritos en lo anterior pueden tener más de una función en una composición. Por ejemplo, un excipiente puede ser tanto un solvente como un aumentador de penetración, o tanto un solvente como un portador. Las categorizaciones de excipientes descritos en lo anterior no se van a considerar como limitantes o restringir de
15 cualquier manera.

La composición de la presente solicitud se puede aplicar directamente en las áreas afectadas de la piel, tales como placas psoriáticas o dermatosis. Las composiciones de crema, se aplican en la forma de película en las áreas
20 afectadas y, en modalidades, pueden proporcionar liberación del agente activo durante una duración prolongada de tiempo.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención que compre: (a) una dosis baja de clobetasol; (b) una fase de aceite que comprende: por lo menos
25

un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; (c) una fase acuosa; y (d) opcionalmente, por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición tópica que comprende dosis baja de clobetasol tiene
5 velocidad de liberación proporcionada de dosis como para ser equivalente o más de las velocidades de liberación de crema de TEMOVATE® 0.05%. El término velocidad de liberación proporcionada de dosis como se utiliza en la presente significa la composición tópica de la presente invención libere
10 clobetasol tal que la concentración de clobetasol es equivalente a o más de la concentración suministrada por composiciones de clobetasol tópicas al 0.05% (p/p) tal como crema TEMOVATE®. La velocidad de liberación proporcionada de dosis es porcentaje cumulativo de liberación de fármaco es por
15 lo menos aproximadamente 6% de dosis aplicada de clobetasol en aproximadamente 9 horas.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) un clobetasol de dosis baja; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que
20 aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como es comparado con la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE®.

25 En algunas modalidades, la composición tópica de la

presente invención comprende a) un clobetasol de dosis baja; b) una emulsión de aceite en agua que comprende una fase de aceite dispersada que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico, y una fase acuosa continua; y c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara con la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir, TEMOVATE®.

10 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende clobetasol de dosis baja, en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado y efecto adverso reducido como se compara a aquel de TEMOVATE®.

15 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende un clobetasol de dosis baja, en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado y efecto adverso reducido como se compara a aquel de TEMOVATE®.

20 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende clobetasol proporciona menor porcentaje de reducción en concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de
25 TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende un clobetasol de dosis baja, en donde la composición proporciona menor porcentaje de reducción en concentración de suero de sulfato deshidroepiandrosterona (DHEAS) y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención es emulsión de aceite en agua o emulsión de agua en aceite. En algunas modalidades, la composición tópica que comprende clobetasol es emulsión de aceite en agua. En algunas modalidades, la composición tópica es emulsión de aceite en agua que comprende (a) una fase de aceite dispersada que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración en la piel, un agente espesante no polimérico y una fase acuosa continua; y (b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja está presente en una cantidad de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.04% del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja está presente en una cantidad de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.04% del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 10% menos que la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol 0.05% (p/p), es decir aproximadamente

0.04% (p/p) basado en peso total de la composición.

En algunas modalidades, el clobetasol de baja dosis es aproximadamente 20% menos que la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol 0.05% (p/p), es decir aproximadamente
5 0.04% (p/p) basado en peso total de la composición.

En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 30% menos que la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol 0.05% (p/p), es decir aproximadamente 0.035% (p/p) basado en el peso total de la composición.

10 En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 40% menos que la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol 0.05% (p/p), es decir aproximadamente 0.03% (p/p) basado en el peso total de la composición.

En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja
15 es aproximadamente 50% menos que la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol 0.05% (p/p), es decir aproximadamente 0.025% (p/p) basado en el peso total de la composición.

En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 60% menos que la dosis tópica altamente
20 aprobada de clobetasol 0.05% (p/p), es decir aproximadamente 0.02% (p/p) basado en el peso total de la composición.

En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 70% menos que la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol 0.05% (p/p), es decir aproximadamente
25 0.015% (p/p) basado en el peso total de la composición.

En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 80% menos que la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol 0.05% (p/p), es decir aproximadamente 0.01% (p/p) basado en el peso total de la composición.

5 En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 90% menos que la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol 0.05% (p/p), es decir aproximadamente 0.005% (p/p) basado en el peso total de la composición.

10 En un aspecto preferido, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 50% menos que la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol 0.05%, es decir aproximadamente 0.025% (p/p) basado en el peso total de la composición.

15 En algunas modalidades, la composición tópica comprende un clobetasol de dosis baja de aproximadamente 0.025% (p/p) proporciona eficacia terapéutica equivalente de la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol de 0.05% (p/p).

En algunos aspectos de la presente invención, el clobetasol es propionato de clobetasol es decir clobetasol-17-propionato.

20 En algunos aspectos de la presente invención, el clobetasol es propionato de clobetasol es decir clobetasol-17-propionato y la concentración de propionato de clobetasol está en la cantidad de aproximadamente 0.025% (p/p).

25 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención proporciona una eficacia terapéutica similar

o mejorada y/o efecto adverso reducido de clobetasol. En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención proporciona una eficacia terapéutica similar o mejorada y/o efecto adverso reducido de propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición de crema tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir crema de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un

agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis
5 tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y la composición proporciona concentraciones de plasma de clobetasol medias menores que aproximadamente 130 pg/mL. En otra modalidad TEMOVATE® es crema de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la
10 presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o
15 mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y la composición proporciona concentraciones de plasma de propionato de clobetasol medias menores que aproximadamente 130 pg/mL. En otra modalidad TEMOVATE® es crema
20 de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no
25 polimérico; y c) una fase acuosa; en donde la composición

proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de clobetasol medios de post tratamiento menores que aproximadamente 150 pg/mL. En otra modalidad TEMOVATE® es crema TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento menores que aproximadamente 150 pg/mL. En otra modalidad TEMOVATE® es crema TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que

comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento de aproximadamente 130 pg/mL a aproximadamente 10 pg/ml. En otra
5 modalidad TEMOVATE® es crema TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una emulsión de aceite en agua que comprende una fase de aceite dispersada que comprende por lo
10 menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico, y una fase acuosa continua; y c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara con la composición tópica que
15 comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una emulsión de aceite en agua que
20 comprende una fase de aceite dispersada que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico, y una fase acuosa continua; y c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o
25 mejorado como se compara con la composición tópica que

comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios menores que aproximadamente 130 pg/mL. En otra modalidad TEMOVATE® es crema TEMOVATE®.

5 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una emulsión de aceite en agua que comprende una fase de aceite dispersada que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente
10 espesante no polimérico, y una fase acuosa continua; y c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara con la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol y la
15 composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento menores que aproximadamente 150 pg/mL. En otra modalidad TEMOVATE® es crema TEMOVATE®.

 En algunas modalidades, la composición tópica de la
20 presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una emulsión de aceite en agua que comprende una fase de aceite dispersada que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente
 espesante no polimérico, y una fase acuosa continua; y c) uno o
25 más excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde la

composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara con la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento de aproximadamente 130 pg/mL a aproximadamente 10 pg/ml. En otra modalidad TEMOVATE® es crema TEMOVATE®.

En algunas modalidades, el efecto adverso de clobetasol es efecto adverso del sistema endocrino. En algunas modalidades, el efecto adverso del sistema endocrino es supresión del eje HPA.

En algunas modalidades, el efecto adverso de clobetasol es reducción en la concentración de suero de deshidroepiandrosterona (DHEA) y/o sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS).

En algunas modalidades de la presente invención TEMOVATE® es crema TEMOVATE®.

En algunas modalidades, las composiciones tópicas de la presente invención comprende 0.025% (p/p) de clobetasol, proporciona reducción de menor porcentaje de concentración de suero de DHEAS. La reducción de porcentaje de concentración de suero DHEAS es menor que aproximadamente 18% o es menor que aproximadamente 15% o es menor que aproximadamente 10% o es menor que aproximadamente 5%. En algunas modalidades, 0.025% (p/p) de clobetasol de la presente invención proporciona la

reducción de porcentaje de la concentración de suero de DHEAS es aproximadamente 18% o 17% o 16% o 15% o 14% o 13% o 12% o 11% o 10% o 9% o 8% o 7% o 6% o 5% o 4% o 3% o 2% o 1%, en donde la reducción de porcentaje de la concentración de suero de DHEAS es menor que aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, las composiciones tópicas de la presente invención comprende 0.025% (p/p) de clobetasol, proporciona la reducción de porcentaje de la concentración de suero de DHEAS es por lo menos aproximadamente 20% o es por lo menos aproximadamente 30% o es por lo menos aproximadamente 40% o es por lo menos aproximadamente 55%, cuando se compara a aquel de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, las composiciones tópicas de la presente invención comprenden 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, proporcionan reducción menor de porcentaje de concentración de suero de DHEAS. La reducción de porcentaje de la concentración de suero de DHEAS es menor que aproximadamente 18% o es menor que aproximadamente 15% o es menor que aproximadamente 10% o es menor que aproximadamente 5%. En algunas modalidades, 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol de la presente invención proporciona la reducción de porcentaje de la concentración de suero de DHEAS es aproximadamente 18% o 17% o 16% o 15% o 14% o 13% o 12% o 11% o 10% o 9% o 8% o 7% o 6% o 5% o 4% o 3% o 2% o 1%, en donde la reducción de porcentaje de la concentración de suero de DHEAS es menor que

aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, las composiciones tópicas de la presente invención comprenden 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, proporcionan la reducción de porcentaje de la
5 concentración de suero de DHEAS es por lo menos aproximadamente 20% o es por lo menos aproximadamente 30% o es por lo menos aproximadamente 40% o es por lo menos aproximadamente 55% cuando se compara con aquel de la crema TEMOVATE®.

En algunas modalidades, las composiciones tópicas de
10 la presente invención comprenden de aproximadamente 0.005% (p/p) a aproximadamente 0.04% (p/p) de clobetasol, proporciona la reducción de porcentaje de la concentración de suero de DHEAS es aproximadamente 18% o 17% o 16% o 15% o 14% o 13% o 12% o 11% o 10% o 9% o 8% o 7% o 6% o 5% o 4% o 3% o 2% o 1%,
15 en donde la reducción de porcentaje de la concentración de suero de DHEAS es menor que aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, las composiciones tópicas de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, proporciona menor porcentaje de reducción de la
20 concentración de suero de DHEAS como se compara con aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende 25% (p/p) de clobetasol proporciona efectos terapéuticamente benéficos de clobetasol
25 que está sustancialmente libre de efecto adverso de clobetasol

en donde el efecto adverso es supresión del eje HPA y/o reducción en concentración de suero de deshidroepiandrosterona (DHEA) y/o sulfato d deshidroepiandrosterona (DHEAS).

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende un clobetasol de dosis baja, en donde la composición se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA en un sujeto.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, en donde la composición se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA en un sujeto.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, en donde la composición se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA, cuando se compara con aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, en donde la composición se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA en un sujeto.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, en donde la composición se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA,

cuando se compara con aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, en donde la composición proporciona
5 concentración de plasma media de post tratamiento de propionato de clobetasol menor que aproximadamente 150 pg/ml, y se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA, cuando se compara con aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la
10 presente invención comprende un clobetasol de dosis baja, en donde la composición proporciona reducción de menor porcentaje de concentración de suero de DHEAS, cuando se compara con aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la
15 presente invención comprende 0.025% (p/p) de clobetasol, en donde la composición proporciona reducción de menor porcentaje de concentración de suero de DHEAS, cuando se compara con aquella de TEMOVATE®. En algunas modalidades, la reducción de porcentaje es menor que aproximadamente 15%

20 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, en donde la composición proporciona reducción de menor porcentaje de concentración de suero de DHEAS, cuando se compara con aquella de TEMOVATE®. En algunas modalidades, la
25 reducción de porcentaje es menor que aproximadamente 15%.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, en donde la composición proporciona menor porcentaje de reducción de concentración de suero de DHEAS, cuando se compara con aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, en donde la composición proporciona concentración de plasma media de post tratamiento de propionato de clobetasol menor que aproximadamente 150 pg/ml, y proporciona menor porcentaje de reducción de concentración de suero de DHEAS, cuando se compara con aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, en donde la composición proporciona concentración de plasma media de post tratamiento de clobetasol menor que aproximadamente 150 pg/ml, y proporciona menor porcentaje de reducción de concentración de suero de DHEAS y proporciona además sustancialmente libre de supresión del eje HPA, cuando se compara con aquella de TEMOVATE®.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, en donde la composición proporciona concentración de plasma media de post tratamiento de propionato de clobetasol menor que aproximadamente 150 pg/ml, y

proporciona menor porcentaje de reducción de concentración de suero de DHEAS y además se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA, cuando se compara con aquella de TEMOVATE®.

5 En algunas modalidades, la reducción de porcentaje en niveles de DHEA o suero de DHEAS es un parámetro para el efecto adverso de fármaco de esteroides tal como clobetasol. Las composiciones tópicas de la presente invención proporcionan reducción de menor porcentaje en concentración de suero de DHEA
10 o DHEAS.

 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) un clobetasol de dosis baja; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y
15 c) una fase acuosa; que proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona sustancialmente libre de efecto adverso, en donde el efecto adverso se efectúa en el sistema endocrino tal como la glándula adrenal que a su
20 vez causa supresión del eje HPA.

 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) un clobetasol de dosis baja; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y
25 c) una fase acuosa; que proporciona un efecto terapéutico

similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona sustancialmente libre de efecto adverso, en donde el efecto adverso reduce niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS).

5 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona un efecto
10 terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobado de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona sustancialmente libre de efecto adverso, en donde el efecto adverso se efectúa en el sistema endocrino tal como la glándula adrenal que a su vez causa supresión del eje HPA.

15 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona un efecto
20 terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona sustancialmente libre de efecto adverso, en donde el efecto adverso reduce niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS).

25 En algunas modalidades, la composición tópica de la

presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona
5 un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona sustancialmente libre de efecto adverso, en donde el efecto adverso se efectúa en el sistema endocrino tal como la glándula adrenal que a su vez causa supresión del eje HPA.

10 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona
15 un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobado de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona sustancialmente libre de efecto adverso, en donde el efecto adverso reduce niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS).

20 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona
25 un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica

altamente aprobado de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona sustancialmente libre de efectos adversos, en donde los efectos adversos son supresión del eje HPA y niveles reducidos de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS).

5 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) propionato de clobetasol; b) una fase de aceite comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona
10 un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona sustancialmente libre de efectos adversos, en donde los efectos adversos son supresión del eje HPA y niveles reducidos de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS).

15 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) un clobetasol de dosis baja; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona un efecto terapéutico
20 similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona niveles de plasma de clobetasol medios insuficientes para reducir los niveles de suero de cortisol menores que o iguales a aproximadamente 18 ug/dL.

25 En algunas modalidades, la composición tópica de la

presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona un efecto
5 terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona niveles de plasma de clobetasol medios insuficientes para reducir los niveles de suero de cortisol menores que o iguales a aproximadamente 18 ug/dL.

10 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona
15 un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios insuficientes para reducir los niveles de suero de cortisol menores que o iguales a aproximadamente 18 ug/dL.

20 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, en donde la composición proporciona la concentración de plasma de clobetasol media de post tratamiento es significativamente menor que aquella de TEMOVATE®, y las
25 concentraciones de plasma medias se miden post 2 semanas del

período de tratamiento.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, en donde la composición proporciona la concentración de plasma de propionato de clobetasol media de post tratamiento es significativamente menor que aquella de TEMOVATE®, y las concentraciones de plasma medias se miden post dos semanas del período de tratamiento.

En algunas modalidades, las concentraciones de plasma de post tratamiento se miden post 8 semanas del período de tratamiento.

En algunas modalidades, las concentraciones de plasma de post tratamiento se miden post 4 semanas del período de tratamiento.

En algunas modalidades, las concentraciones de plasma de post tratamiento se miden post 15 días del período de tratamiento.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, en donde la composición proporciona la concentración de plasma de post tratamiento es significativamente menor que aquella de TEMOVATE®. Las concentraciones de plasma medias se miden post 15 días o dos semanas de tratamiento. En algunas modalidades, los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento

son menores que aproximadamente 150 pg/ml. En algunos aspectos, los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 130 pg/ml, o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 100 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 75 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 50 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 25 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son por abajo del nivel cuantificable. En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende de aproximadamente 0.005% (p/p) a aproximadamente 0.04% (p/p) de clobetasol, en donde la composición proporciona la concentración de plasma de post tratamiento es significativamente menor que aquella de TEMOVATE®, y las concentraciones de plasma medias se miden post ocho semanas de tratamiento o post cuatro semanas de tratamiento o post dos semanas de tratamiento.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no

polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona niveles de plasma de clobetasol medios en el intervalo de
5 aproximadamente 130 pg/mL a 0 pg/mL.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol; b) una emulsión de aceite en agua que comprende una fase de aceite dispersada que comprende por lo menos un agente
10 que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico, y una fase acuosa continua; y c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; que proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona niveles
15 de plasma de clobetasol medios en el intervalo de aproximadamente 130 pg/mL a 0 pg/mL.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende
20 por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol
25 medios en el intervalo de aproximadamente 130 pg/mL a 0 pg/mL.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) propionato de clobetasol; b) una emulsión de aceite en agua que comprende una fase de aceite dispersada que comprende por lo
5 menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico, y una fase acuosa continua; y c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; que proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y
10 proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios en el intervalo de aproximadamente 130 pg/mL a 0 pg/mL. En algunas modalidades, los niveles de plasma de propionato de clobetasol están en el intervalo de aproximadamente 120 pg/mL a aproximadamente 20 pg/mL o en el intervalo de 100 pg/mL a 20
15 pg/mL.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) propionato de clobetasol; b) una emulsión de aceite en agua que comprende una fase de aceite dispersada que comprende por lo
20 menos un agente que aumenta la penetración, y un agente espesante no polimérico, y una fase acuosa continua; y c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; que proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de TEMOVATE® y proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol
25 medios de post tratamiento en el intervalo de aproximadamente

150 pg/mL a 0 pg/mL. En algunas modalidades, los niveles de plasma de propionato de clobetasol están en el intervalo de aproximadamente 130 pg/mL a 0 pg/mL o aproximadamente 100 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL.

5 En algunas modalidades, la composición de la presente invención proporciona concentración de plasma media que es insuficiente para causar clínicamente supresión del eje HPA significativo.

 En algunas modalidades, la composición de la presente
10 invención proporciona concentración de plasma media que proporciona reducción de menor porcentaje en los niveles de suero de DHEAS.

 En algunas modalidades, la composición de la presente invención proporciona concentraciones de plasma medias que
15 causan sustancialmente libre de supresión del eje HPA y proporciona reducción de menor porcentaje en los niveles de suero de DHEAS.

 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende un clobetasol de dosis baja
20 proporciona concentración de plasma de clobetasol media de post tratamiento, que causa sustancialmente libre de supresión del eje HPA y/o reducción de menor porcentaje en los niveles de suero de DHEAS.

 En algunas modalidades, la composición tópica de la
25 presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de

clobetasol proporciona concentración de plasma de clobetasol media de post tratamiento, que causa sustancialmente libre de supresión del eje HPA; y/o reducción de menor porcentaje en los niveles de suero de DHEAS.

5 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol proporciona concentración de plasma de clobetasol media de post tratamiento, que causa sustancialmente libre de supresión del eje HPA; y/o reducción de menor
10 porcentaje en los niveles de suero de DHEAS.

 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol proporciona concentración de plasma de propionato de clobetasol media de post tratamiento, que causa
15 sustancialmente libre de supresión del eje HPA; o reducción de menor porcentaje en los niveles de suero de DHEAS.

 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios menores que o igual a
20 aproximadamente 130 pg/ml o 129 o 128 o 127 o 126 o 125 o 124 o 123 o 122 o 121 o 120 o 119 o 118 o 117 o 116 o 115 o 114 o 113 o 112 o 111 o 110 o 109 o 108 o 107 o 106 o 105 o 104 o 103 o 102 o 101 o 100 o 99 o 98 o 97 o 96 o 95 o 94 o 93 o 92 o 91 o
25 90 o 89 o 88 o 87 o 86 o 85 o 84 o 83 o 82 o 81 o 80 o 79 o 78

5 o 77 o 76 o 75 o 74 o 73 o 72 o 71 o 70 o 69 o 68 o 67 o 66 o
 65 o 64 o 63 o 62 o 61 o 60 o 59 o 58 o 57 o 56 o 55 o 54 o 53
 o 52 o 51 o 50 o 49 o 48 o 47 o 46 o 45 o 44 o 43 o 42 o 41 o
 40 o 39 o 38 o 37 o 36 o 35 o 34 o 33 o 32 o 31 o 30 o 29 o 28
 o 27 o 26 o 25 o 24 o 23 o 22 o 21 o 20 o 19 o 18 o 17 o 16 o
 15 o 14 o 13 o 12 o 11 o 10 o 9 o 8 o 7 o 6 o 5 o 4 o 3 o 2 o 1
 o 0 pg/mL en un sujeto cuando se administrar durante 15 días y
 se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA.

En algunas modalidades, la composición tópica de la
 10 presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de
 propionato de clobetasol proporciona niveles de plasma de
 propionato de clobetasol medios menores que o igual a
 aproximadamente 130 pg/ml o 129 o 128 o 127 o 126 o 125 o 124 o
 123 o 122 o 121 o 120 o 119 o 118 o 117 o 116 o 115 o 114 o 113
 15 o 112 o 111 o 110 o 109 o 108 o 107 o 106 o 105 o 104 o 103 o
 102 o 101 o 100 o 99 o 98 o 97 o 96 o 95 o 94 o 93 o 92 o 91 o
 90 o 89 o 88 o 87 o 86 o 85 o 84 o 83 o 82 o 81 o 80 o 79 o 78
 o 77 o 76 o 75 o 74 o 73 o 72 o 71 o 70 o 69 o 68 o 67 o 66 o
 65 o 64 o 63 o 62 o 61 o 60 o 59 o 58 o 57 o 56 o 55 o 54 o 53
 20 o 52 o 51 o 50 o 49 o 48 o 47 o 46 o 45 o 44 o 43 o 42 o 41 o
 40 o 39 o 38 o 37 o 36 o 35 o 34 o 33 o 32 o 31 o 30 o 29 o 28
 o 27 o 26 o 25 o 24 o 23 o 22 o 21 o 20 o 19 o 18 o 17 o 16 o
 15 o 14 o 13 o 12 o 11 o 10 o 9 o 8 o 7 o 6 o 5 o 4 o 3 o 2 o 1
 o 0 pg/mL en un sujeto cuando se administra durante 15 días y
 25 proporciona reducción de menor porcentaje en la concentración

de suero de DHEAS.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol proporciona concentración de plasma de propionato de clobetasol media de post tratamiento menores que
5 o igual a aproximadamente 150 pg/ml o 149 o 148 o 147 o 146 o 145 o 144 o 143 o 142 o 141 o 140 o 139 o 138 o 137 o 136 o 135 o 134 o 133 o 132 o 131 o 131 o 129 o 128 o 127 o 126 o 125 o 124 o 123 o 122 o 121 o 120 o 119 o 118 o 117 o 116 o 115 o 114
10 o 113 o 112 o 111 o 110 o 109 o 108 o 107 o 106 o 105 o 104 o 103 o 102 o 101 o 100 o 99 o 98 o 97 o 96 o 95 o 94 o 93 o 92 o 91 o 90 o 89 o 88 o 87 o 86 o 85 o 84 o 83 o 82 o 81 o 80 o 79 o 78 o 77 o 76 o 75 o 74 o 73 o 72 o 71 o 70 o 69 o 68 o 67 o 66 o 65 o 64 o 63 o 62 o 61 o 60 o 59 o 58 o 57 o 56 o 55 o 54
15 o 53 o 52 o 51 o 50 o 49 o 48 o 47 o 46 o 45 o 44 o 43 o 42 o 41 o 40 o 39 o 38 o 37 o 36 o 35 o 34 o 33 o 32 o 31 o 30 o 29 o 28 o 27 o 26 o 25 o 24 o 23 o 22 o 21 o 20 o 19 o 18 o 17 o 16 o 15 o 14 o 13 o 12 o 11 o 10 o 9 o 8 o 7 o 6 o 5 o 4 o 3 o 2 o 1 o 0 pg/mL en un sujeto cuando se administra durante 15
20 días, y se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) propionato de clobetasol proporciona concentración de plasma de propionato de clobetasol media de post tratamiento menores que
25

o igual a aproximadamente 150 pg/ml o 149 o 148 o 147 o 146 o
145 o 144 o 143 o 142 o 141 o 140 o 139 o 138 o 137 o 136 o 135
o 134 o 133 o 132 o 131 o 131 o 129 o 128 o 127 o 126 o 125 o
124 o 123 o 122 o 121 o 120 o 119 o 118 o 117 o 116 o 115 o 114
5 o 113 o 112 o 111 o 110 o 109 o 108 o 107 o 106 o 105 o 104 o
103 o 102 o 101 o 100 o 99 o 98 o 97 o 96 o 95 o 94 o 93 o 92 o
91 o 90 o 89 o 88 o 87 o 86 o 85 o 84 o 83 o 82 o 81 o 80 o 79
o 78 o 77 o 76 o 75 o 74 o 73 o 72 o 71 o 70 o 69 o 68 o 67 o
66 o 65 o 64 o 63 o 62 o 61 o 60 o 59 o 58 o 57 o 56 o 55 o 54
10 o 53 o 52 o 51 o 50 o 49 o 48 o 47 o 46 o 45 o 44 o 43 o 42 o
41 o 40 o 39 o 38 o 37 o 36 o 35 o 34 o 33 o 32 o 31 o 30 o 29
o 28 o 27 o 26 o 25 o 24 o 23 o 22 o 21 o 20 o 19 o 18 o 17 o
16 o 15 o 14 o 13 o 12 o 11 o 10 o 9 o 8 o 7 o 6 o 5 o 4 o 3 o
2 o 1 o 0 pg/mL en un sujeto cuando se administra durante 15
15 días, y proporciona reducción de menor porcentaje en la
concentración de suero de DHEAS.

En algunas modalidades, la composición tópica de la
presente invención comprende a) aproximadamente 0.025% (p/p) de
propionato de clobetasol; b) una fase de aceite que comprende
20 por lo menos un agente que aumenta la penetración, y un agente
espesante no polimérico; y c) una fase acuosa; que proporciona
un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica
altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y
proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol
25 medios insuficientes para reducir los niveles de suero de

cortisol menores que o igual a aproximadamente 18 ug/dL.

En algunas modalidades, la presente invención se relaciona a un método para profilaxis, aminoración, o tratamiento de psoriasis, alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de dermatosis responsiva a esteroides, eritema, reacciones sensibles al contacto, y otras enfermedades o trastornos asociados, al administrar a un sujeto, que comprende la administración de un clobetasol de dosis baja, al área afectada de la piel una vez o dos veces diario por lo menos durante un día; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, la presente invención se relaciona a un método para profilaxis, aminoración, o tratamiento de psoriasis, alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de dermatosis responsiva a esteroides, eritema, reacciones sensibles al contacto, y otras enfermedades o trastornos asociados, al administrar a un sujeto, que comprende la administración de un clobetasol de dosis baja, al área afectada de la piel una vez o dos veces al

día hasta aproximadamente dos semanas; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA. En
5 algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, la presente invención se
10 relaciona a un método para profilaxis, aminoración, o tratamiento de psoriasis, alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de dermatosis responsiva a esteroides, eritema, reacciones sensibles al contacto, y otras enfermedades o trastornos asociados, al administrar a un
15 sujeto, que comprende la administración de un clobetasol de dosis baja, al área afectada de la piel una vez o dos veces al día hasta aproximadamente cuatro semanas; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es
20 decir TEMOVATE® y se proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

25 En algunas modalidades, la presente invención se

relaciona a un método para profilaxis, aminoración, o tratamiento de psoriasis, alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de dermatosis responsiva a esteroides, eritema, reacciones sensibles al contacto, y otras enfermedades o trastornos asociados, al administrar a un sujeto, que comprende la administración de un clobetasol de dosis baja, al área afectada de la piel una vez o dos veces al día por lo menos durante un día; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona menor porcentaje de reducción en DHEAS. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, la presente invención se relaciona a un método para profilaxis, aminoración, o tratamiento de psoriasis, alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de dermatosis responsiva a esteroides, eritema, reacciones sensibles al contacto, y otras enfermedades o trastornos asociados, al administrar a un sujeto, que comprende la administración de un clobetasol de dosis baja, al área afectada de la piel una vez o dos veces al día up a aproximadamente dos semanas; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis

tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona menor porcentaje de reducción en DHEAS. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol. En algunas modalidades, el
5 clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, la presente invención se relaciona a un método para profilaxis, aminoración, o tratamiento de psoriasis, alivio de las manifestaciones
10 inflamatorias y pruríticas de dermatosis responsiva a esteroides, eritema, reacciones sensibles al contacto, y otras enfermedades o trastornos asociados, al administrar a un sujeto, que comprende la administración de un clobetasol de dosis baja, al área afectada de la piel una vez o dos veces al
15 día up a aproximadamente cuatro semanas; en donde la composición proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y proporciona menor porcentaje de reducción en DHEAS. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es
20 aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis en un sujeto, el método comprende la administración
25 tópica de una composición que comprende una dosis baja de

clobetasol, al sujeto a las áreas afectadas de la piel una vez o dos veces al día durante por lo menos un día a aproximadamente dos semanas; en donde la composición está sustancialmente libre de efectos adversos y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE®. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol. En algunas modalidades, el clobetasol de dosis baja es aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, la presente invención se relaciona a un método para tratar psoriasis en un sujeto, el método comprende una administración tópica de una composición, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, a las áreas afectadas del sujeto de la piel; en donde la composición está sustancialmente libre de efectos adversos y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE®.

En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis involucra la administración tópica de una composición que comprende de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.04% (p/p) de clobetasol, al sujeto, una vez al día a las áreas afectadas de la piel dos veces al día durante un período de

aproximadamente un día a dos semanas a las áreas afectadas de la piel durante un período de aproximadamente un día a dos semanas, o una vez al día a las áreas afectadas de la piel durante un período de aproximadamente un día a aproximadamente
5 cuatro semanas o dos veces al día a las áreas afectadas de la piel durante un período de aproximadamente un día a aproximadamente cuatro semanas.

En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis involucra la administración tópica de una composición
10 que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, al sujeto, una vez al día a las áreas afectadas de la piel dos veces al día durante un período de aproximadamente dos semanas a las áreas afectadas de la piel durante un período de aproximadamente dos semanas, o una vez al día a las áreas
15 afectadas de la piel durante un período de aproximadamente cuatro semanas o dos veces al día a las áreas afectadas de la piel durante un período de aproximadamente cuatro semanas. En algunas modalidades, la composición comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

20 En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis involucra la administración tópica de una composición que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol al sujeto, en donde el sujeto que tiene lesiones psoriáticas que involucra por lo menos aproximadamente 5% del área de la
25 superficie del cuerpo o de aproximadamente 5% a aproximadamente

10% del área de la superficie del cuerpo o más de aproximadamente 10% del área de la superficie del cuerpo. En algunas modalidades, la composición se comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

5 En algunas modalidades, la composición de la presente invención se administra una vez o dos veces al día.

 En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis en un sujeto, el método comprende una administración tópica de una composición que comprende aproximadamente 0.025%
10 (p/p) de propionato de clobetasol, al sujeto una vez o dos veces al día a las áreas afectadas de la piel durante aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas; en donde la composición está sustancialmente libre de efectos adversos y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado
15 como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios menores que aproximadamente 130 pg/mL.

20 En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis en un sujeto, el método comprende una administración tópica de una composición que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, al sujeto una vez o dos veces al día a las áreas afectadas de la piel durante
25 aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas;

en donde la composición está sustancialmente libre de efectos adversos y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir
5 TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento menores que aproximadamente 150 pg/mL.

En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis en un sujeto, el método comprende una administración
10 tópica de una composición que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, al sujeto una vez o dos veces al día a las áreas afectadas de la piel durante aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas; en donde la composición está sustancialmente libre de efectos
15 adversos y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento menores que aproximadamente 150 pg/mL.

20 En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis en un sujeto, el método comprende una administración tópica de una composición que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, al sujeto una vez o dos veces al día a las áreas afectadas de la piel durante
25 aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas;

en donde la composición está sustancialmente libre de efectos adversos y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol
5 medios de post tratamiento aproximadamente de 130 pg/mL a 0 pg/ml.

En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis en un sujeto, el método comprende una administración tópica de una composición que comprende aproximadamente 0.025%
10 (p/p) de propionato de clobetasol, al sujeto una vez o dos veces al día a las áreas afectadas de la piel durante un período de aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas; en donde la composición está sustancialmente libre de efectos adversos y proporciona un efecto terapéutico similar o
15 mejorado como se compara a aquel de TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento aproximadamente de 150 pg/mL a 0 pg/ml.

En algunas modalidades, el método para tratar
20 psoriasis en un sujetos, el método comprende: administración tópica de una composición que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, al sujeto una vez o dos veces al día a las áreas afectadas de la piel durante un período de aproximadamente dos semanas; en donde la
25 composición está sustancialmente libre de efectos adversos y

proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento aproximadamente de 150 pg/mL a 0 pg/ml.

5 En algunas modalidades, la presente invención se relaciona a un método para tratar psoriasis en un sujeto que tiene lesiones psoriáticas más de aproximadamente 10% del área de la superficie del cuerpo, el método que comprende la administración tópica de una composición, que comprende
10 aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, a las áreas afectadas del sujeto de la piel dos veces al día durante un período de tratamiento de aproximadamente cuatro semanas; en donde el método se proporciona sustancialmente libre de efectos adversos y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado
15 como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE®. En algunas modalidades, la administración tópica de una composición que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, involucra una vez o dos veces al día
20 durante un período de tratamiento de cuatro semanas. En algunas modalidades, los efectos adversos son supresión del eje HPA y/o reducción en DHEAS.

 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en
25 donde la composición tópica, que comprende un clobetasol de

dosis baja, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto y el tratamiento proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado y está sustancialmente libre de efectos adversos como se compara a aquel de TEMOVATE®. En algunas modalidades la composición que comprende es aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol. En algunas modalidades, la composición que comprende es aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en donde la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% de clobetasol, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto y el tratamiento proporciona menor porcentaje de reducción en la concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y tiene un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de TEMOVATE®. En algunas modalidades, la composición se comprende de aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en donde la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto y el tratamiento proporciona menor porcentaje de reducción en la concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y sustancialmente

libre de supresión del eje HPA; y tiene un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de TEMOVATE®. En algunas modalidades, la composición se comprende de aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

5 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto que tiene lesiones psoriáticas más de aproximadamente 10% del área de la superficie del cuerpo, en donde la composición tópica que comprende clobetasol de dosis baja se administra al área de la
10 superficie del sujeto y tal tratamiento no proporciona sustancialmente supresión del eje adrenal pituitario hipotalámico (HPA), menor porcentaje de reducción en la concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) con un efecto terapéutico similar o mejorado como se
15 compara a aquel de TEMOVATE®. En algunas modalidades la composición que comprende es aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol. En algunas modalidades, la composición que comprende es aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

20 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en donde la composición tópica, que comprende clobetasol de dosis baja, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto y el tratamiento proporciona un menor porcentaje de
25 reducción en la concentración de suero de sulfato de

deshidroepiandrosterona (DHEAS) y concentración de plasma de clobetasol media de bajo post tratamiento en los sujetos sin supresión del eje HPA como se compara a aquel de los sujetos con supresión del eje HPA significativo.

5 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en donde la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto y el
10 tratamiento proporciona un menor porcentaje de reducción en la concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y concentración de plasma de propionato de clobetasol media de bajo post tratamiento en los sujetos sin supresión del eje HPA como se compara a aquel de los sujetos con supresión
15 del eje HPA significativo.

 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en donde la composición tópica, que comprende clobetasol de dosis baja, se administra tópicamente al área de la piel afectada del
20 sujeto y el tratamiento proporciona un menor porcentaje de reducción en la concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y concentración de plasma media de clobetasol de bajo post tratamiento en los sujetos sin
 significativamente supresión del eje HPA como se compara a
25 aquel de los sujetos con supresión del eje HPA significativo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en donde la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto una vez o dos veces al día durante un período de por lo menos un día a aproximadamente cuatro semanas; y el tratamiento proporciona menor porcentaje de reducción en la concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y concentración de plasma de clobetasol de bajo post tratamiento en los sujetos sin significativamente supresión del eje HPA como se compara a aquel de los sujetos con supresión del eje HPA significativo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en donde la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto durante un período de por lo menos un día a aproximadamente cuatro semanas; y el tratamiento proporciona menor porcentaje de reducción en la concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y concentración de plasma de propionato de clobetasol de bajo post tratamiento en los sujetos sin significativamente supresión del eje HPA como se compara a aquel de los sujetos con supresión del eje HPA significativo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en donde la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto durante un período de por lo menos un día a aproximadamente dos semanas; y el tratamiento proporciona menor porcentaje de reducción en la concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y concentración de plasma de clobetasol de bajo post tratamiento en los sujetos sin supresión del eje HPA como se compara a aquel de los sujetos con supresión del eje HPA significativo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en donde la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto durante un período de por lo menos un día a aproximadamente dos semanas; y el tratamiento proporciona menor porcentaje de reducción en la concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y concentración de plasma de propionato de clobetasol de bajo post tratamiento en los sujetos sin supresión del eje HPA como se compara a aquel de los sujetos con supresión del eje HPA significativo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en

donde la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto, en donde el método proporciona concentración de plasma de propionato de clobetasol media de post tratamiento es significativamente menor que aquel de TEMOVATE®. En algunas modalidades, los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 150 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 130 pg/ml, o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 100 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 75 pg/ml.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis en un sujeto, en donde la composición tópica, que comprende de aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol, se administra tópicamente al área de la piel afectada del sujeto, en donde el método proporciona concentración de plasma de propionato de clobetasol media de post tratamiento es significativamente menor que aquel de TEMOVATE®. En algunas modalidades, los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 150 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post

tratamiento son menores que aproximadamente 130 pg/ml, o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 100 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post
5 tratamiento son menores que aproximadamente 75 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son menores que aproximadamente 50 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post
10 tratamiento son menores que aproximadamente 25 pg/ml o los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento están por abajo del nivel cuantificable.

En otro aspecto de la presente invención, la psoriasis es psoriasis de placa de leve a moderada.

En otro aspecto de la presente invención, la
15 psoriasis es psoriasis de placa de moderada a severa.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona los niveles de plasma de propionato de clobetasol medios de post tratamiento son significativamente menos en los sujetos que no tienen supresión del eje HPA como se compara a
20 aquel de los sujetos con supresión del eje HPA.

En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis en un sujeto, involucra el sujeto es que tiene lesiones psoriáticas por lo menos aproximadamente 5% del área de la superficie del cuerpo o el sujeto es que tiene lesiones
25 psoriáticas de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% del

área de la superficie del cuerpo o el sujeto es que tiene lesiones psoriáticas más de aproximadamente 10% del área de la superficie del cuerpo.

Un aspecto de la presente invención se relaciona al
5 método para administrar una composición tópica que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol para el tratamiento de psoriasis. La composición se administra dos veces al día durante un período de aproximadamente dos semanas, o la composición se administrar una vez al día durante un período de
10 aproximadamente dos semanas o la composición se administra una vez al día durante un período de aproximadamente cuatro semanas o la composición se administra dos veces al día durante un período de aproximadamente cuatro semanas.

Un aspecto de la presente invención se relaciona al
15 método para administrar una composición tópica que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol para el tratamiento de psoriasis. La composición se administra dos veces al día durante un período de aproximadamente dos semanas, o la composición se administra una vez al día durante un
20 período de aproximadamente dos semanas o la composición se administra una vez al día durante un período de aproximadamente cuatro semanas o la composición se administra dos veces al día durante un período de aproximadamente cuatro semanas.

En algunas modalidades, la composición de la presente
25 invención proporciona significativamente mayor reducción del

por ciento en la concentración de DHEAS en suero y una concentración de plasma de propionato de clobetasol de post-tratamiento media significativamente mayor en sujetos con supresión del eje HPA que los sujetos sin supresión del eje
5 HPA.

En otra modalidad, una composición tópica que comprende aproximadamente 0.025% p/p de clobetasol, en la cual la reducción de porcentaje en la concentración de suero de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) en sujetos con
10 supresión del eje HPA fue significativamente mayor que en los sujetos sin supresión del eje HPA.

En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis, en donde la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol
15 y se puede administrar más de aproximadamente 2 gramos/día con sustancialmente libre de supresión del eje HPA.

En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis, en donde la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato
20 de clobetasol y se puede administrar más de aproximadamente 2 gramos/día sin sustancialmente libre de supresión del eje HPA.

En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis, en donde la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol
25 y se puede administrar más de aproximadamente 2 gramos/día con

reducción de menor porcentaje de concentración de suero de DHEAS.

En algunas modalidades, el método para tratar psoriasis, en donde la composición tópica de la presente
5 invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol y se puede administrar más de aproximadamente 2 gramos/día con reducción de menor porcentaje de concentración de suero de DHEAS.

En algunas modalidades, el método para tratar eczema,
10 en donde la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol y se puede administrar más de aproximadamente 2 gramos/día con reducción de menor porcentaje de concentración de suero de DHEAS.

En algunas modalidades, el método para tratar eczema,
15 en donde la composición tópica de la presente invención comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol y se puede administrar más de aproximadamente 2 gramos/día con reducción de menor porcentaje de concentración de suero de DHEAS.

20 En algunas modalidades, el método comprende administrar la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, una vez o dos veces al día con la dosis de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 12 gramos por día durante un período de
25 aproximadamente un día a aproximadamente dos semanas. En otro

aspecto, la composición que comprende es aproximadamente 0.025% (p/p) de propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una composición tópica, que comprende
5 aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, una vez o dos veces al día con la dosis de aproximadamente 0.1 mg a 3.15 mg por día de clobetasol durante un período de aproximadamente dos semanas. En otro aspecto, el clobetasol es propionato de clobetasol

10 En algunas modalidades, el método comprende administrar la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, una vez o dos veces al día con la dosis de aproximadamente 0.25 mg a 2.5 mg por día de clobetasol durante un período de aproximadamente dos
15 semanas. En otro aspecto, el clobetasol es propionato de clobetasol

En algunas modalidades, el método comprende administrar la composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, una vez o dos veces
20 al día con la dosis de aproximadamente 0.25 mg a 2.5 mg por día de clobetasol durante un período de aproximadamente dos semanas. En otro aspecto, el clobetasol es propionato de clobetasol

En algunas modalidades, la composición tópica de la
25 presente invención se puede administrar más de aproximadamente

2 gramos/día, pero que no exceda aproximadamente 12g/día durante una semana en el sujeto con eczema.

En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención se puede administrar más de aproximadamente
5 60 g/semana sin causar supresión del eje HPA clínicamente significativo en el sujeto.

En algunas modalidades, la presente invención se relaciona a un método para tratar psoriasis en un sujeto, el método comprende administrar una composición tópica, que
10 comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, una vez o dos veces al día con la dosis de aproximadamente 1 gramos a aproximadamente 7 gramos por día de la composición tópica durante un período de aproximadamente dos semanas; en donde el método administra clobetasol de aproximadamente 0.25 mg a
15 aproximadamente 2.5 mg por día; y proporciona sustancialmente libre de supresión del eje HPA y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y la composición
20 proporciona niveles de plasma de clobetasol medios menores que aproximadamente 130 pg/mL. En otro aspecto, el clobetasol es propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, la presente invención se relaciona a un método para tratar psoriasis en un sujeto, el
25 método comprende administrar una composición tópica, que

comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, una vez o dos veces al día con una dosis de aproximadamente 1 gramos a aproximadamente 7 gramos por día de la composición tópica durante un período de aproximadamente dos semanas; en donde el
5 método administra clobetasol de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 2.5 mg por día; y proporciona reducción de menor porcentaje de concentración de suero de DHEAS y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado como se compara a aquel de la composición tópica que comprende la dosis
10 tópica altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE® y la composición proporciona niveles de plasma de clobetasol medios menores que aproximadamente 130 pg/mL. En otro aspecto, el clobetasol es propionato de clobetasol.

En algunas modalidades, la presente invención se
15 relaciona a un método para tratar psoriasis en un sujeto, el método comprende administrar una composición tópica, que comprende aproximadamente 0.025% (p/p) de clobetasol, una vez o dos veces al día con la dosis de aproximadamente 1 gramos a aproximadamente 7 gramos por día de la composición tópica
20 durante un período de dos semanas; en donde el método administra clobetasol de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 2.25 mg por día; y el método proporciona sustancialmente libre de efectos adversos y proporciona un efecto terapéutico similar o mejorado de dosis tópica altamente
25 aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE®. En algunas

modalidades, el método es tratar psoriasis en un sujetos que tienen lesiones psoriáticas por lo menos aproximadamente 5% del área de la superficie del cuerpo o tratar psoriasis en un sujeto que tiene lesiones psoriáticas de aproximadamente 5% a
5 aproximadamente 10% del área de la superficie del cuerpo o tratar psoriasis en un sujeto que tiene lesiones psoriáticas más que aproximadamente 10% del área de la superficie del cuerpo. En otro aspecto, el clobetasol es propionato de clobetasol.

10 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención proporciona niveles de plasma de clobetasol medios en los sujetos, que es aproximadamente 1 vez menor que los niveles de la composición tópica que comprende la dosis
15 aproximadamente 1.5 veces menores que los niveles de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir 0.05% (p/p) o
20 2.5 veces menores que los niveles de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir 0.05% (p/p) o aproximadamente 3.0 veces menores que los niveles de la composición tópica que comprende la dosis tópica
altamente aprobada de clobetasol es decir 0.05% (p/p) o
25 aproximadamente 3.5 veces menores que los niveles de la composición tópica que comprende la dosis tópica altamente aprobada de clobetasol es decir 0.05% (p/p) de clobetasol con

una eficacia terapéutica similar o mejorada.

En algunas modalidades, la eficacia terapéutica de la composición tópica de la presente invención es equivalente o mejorada cuando se compara a aquella de la dosis típica
5 altamente aprobada de clobetasol es decir TEMOVATE®. En algunas modalidades, por lo menos 30% del sujeto tratado con la composición tópica de la presente invención de severa o muy severa, moderada a severa, o moderada a leve, mínima o casi clara o condición clara en el tratamiento de 15 días.

10 En algunas modalidades, la composición tópica de la presente invención forma un depósito en la piel que forma una película oclusiva, para de esta manera prolongar la duración de la acción del agente activo mientras que permite la "respiración" de la piel.

15 En algunas modalidades, las composiciones de la presente invención pueden tener valores de pH que varían de aproximadamente 3.0 a aproximadamente 7.0 o de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 6.0.

Las composiciones de la presente invención se pueden
20 dispensar en cualquier dispositivo dispensador tales como tubos laminados o tubos de aluminio lacados. Los tubos laminados contienen composiciones tópicas libres de propilenglicol, en donde el dispositivo es un lamitubo comprendido de 5 capas de PE Blanco, ácido acrílico de etileno (EAA), hola de Aluminio,
25 EAA, PE natural Virgen tal que la composición se descarga

consistentemente en la aplicación. Utilizado. En una modalidad, las composiciones de la presente invención se dispensan en tubos de aluminio lacados que son muy útiles y muy efectivos en almacenar la crema.

5 La presente invención se ilustra enseguida por referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que los métodos específicos y resultados discutidos son meramente ilustrativos de la presente invención, y no se van a considerar como que limitan la
10 solicitud. Los siguientes ejemplos pueden incluir compilaciones de datos que son representativos de datos recolectados en varios tiempos durante el curso de desarrollo y experimentación relacionada con la presente invención.

EJEMPLOS

15 Los siguientes procesos de fabricación general fueron seguidos para preparar los Ejemplos 1-7:

Proceso de Fabricación I:

a) preparar una fase de aceite al fundir y agitar alcohol estearílico, alcohol cetílico; estearato de glicerilo y
20 estearato de PEG 100 y lanolina seguido por metil parabeno y propil parabeno y aceite mineral,

b) preparar una fase acuosa al adicionar solución de sorbitol en agua purificada calentada,

c) preparar una emulsión al adicionar la fase de
25 aceite de la etapa (i) a la fase acuosa (ii) o vice versa bajo

homogenización,

d) disolver una solución premezclada de propionato de clobetasol en un éter monoetílico de dietilenglicol y seguido por la adición de BHT y homogenizado para obtener una solución
5 de propionato de clobetasol,

e) adicionar la solución de propionato de clobetasol obtenida en la etapa (iv) a la emulsión preparada en la etapa (iii) seguido por homogenización para obtener una composición de crema.

10 Proceso de fabricación II:

a) preparar una fase de aceite al fundir y agitar alcohol cetostearílico; cera blanca; estearato de glicerilo y estearato de PEG 100 y miristato de isopropilo seguido por metil parabeno y propil parabeno y ciclometicona,

15 b) preparar una fase acuosa al calentar el agua purificada,

c) preparar una emulsión al adicionar la fase de aceite de la etapa (i) a la fase acuosa (ii) o vice versa bajo homogenización,

20 d) disolver una solución premezclada de propionato de clobetasol en un éter monoetílico de dietilenglicol y seguido por la adición de BHT y homogenizada para obtener una solución de propionato de clobetasol,

e) adicionar la solución de propionato de clobetasol
25 obtenida en la etapa (iv) a la emulsión preparada en la etapa

(iii) seguido por homogenización para obtener una composición de crema.

Ejemplo 1: Crema de propionato de clobetasol (0.05% (p/p)):

5 Una composición del presente ejemplo se preparó al seguir el Proceso de fabricación-I utilizando las siguientes cantidades de ingredientes.

Ingrediente	Porcentaje (p/p)
Propionato de clobetasol	0.05
Alcohol estearílico	2
Alcohol cetílico	2
Estearato de glicerilo y PEG 100	7.5
Lanolina	2
Aceite mineral	5
Solución de sorbitol, 70%	2
Éter monoetílico de dietilenglicol	3
Hidroxí tolueno butilado	0.05
Metil parabeno	0.2
Propil parabeno	0.4
Agua purificada	q.s a 100

Ejemplo 2: Crema de propionato de clobetasol (0.025% (p/p)):

Una composición del presente ejemplo se preparó al seguir el Proceso de fabricación-I utilizando las siguientes cantidades de ingredientes.

Ingrediente	Porcentaje (p/p)
Propionato de clobetasol	0.025
Alcohol estearílico	2
Alcohol cetílico	2
Estearato de glicerilo y estearato de PEG 100	7.5
Lanolina	2
Aceite mineral	5
Solución de sorbitol, 70%	2
Éter monoetílico de dietilenglicol	10
Hidroxí tolueno butilado	0.05
Metil parabeno	0.2
Propil parabeno	0.4
Agua purificada	q.s. a 100

Ejemplo 3: Crema de propionato de clobetasol (0.025%
5 (p/p)) :

Una composición del presente ejemplo se preparó al seguir el Proceso de fabricación-I utilizando las siguientes cantidades de ingredientes.

Ingrediente	Porcentaje (p/p)
Propionato de clobetasol	0.025
Alcohol estearílico	2
Alcohol cetílico	2
Estearato de glicerilo y estearato de PEG 100	7.5
Lanolina	2
Aceite mineral	5
Solución de sorbitol, 70%	2
Éter monoetílico de dietilenglicol	3
Hidroxi tolueno butilado	0.05
Metil parabeno	0.2
Propil parabeno	0.4
Agua purificada	q.s a 100

Ejemplo 4: Crema de propionato de clobetasol (0.025% (p/p)) :

Una composición del presente ejemplo se preparó al seguir el Proceso de fabricación-I utilizando las siguientes
5 cantidades de ingredientes.

Ingrediente	Porcentaje (p/p)
Propionato de clobetasol	0.025
Alcohol estearílico	1.5

Alcohol cetílico	2.5
Estearato de glicerilo y estearato de PEG 100	7.5
Lanolina	3
Aceite mineral	4
Solución de sorbitol, 70%	2
Éter monoetílico de dietilenglicol	5
Hidroxí tolueno butilado	0.05
Metil parabeno	0.2
Propil parabeno	0.4
Agua purificada	q.s a 100

Ejemplo 5: Crema de propionato de clobetasol (0.025% (p/p)) :

Una composición del presente ejemplo se preparó al seguir el Proceso de fabricación-II utilizando las siguientes
5 cantidades de ingredientes.

Ingrediente	Porcentaje (p/p)
Propionato de clobetasol	0.025
Alcohol cetostearílico	3
Estearato de glicerilo y estearato de PEG 100	6
Cera blanca	1

Éter monoetílico de3 dietilenglicol	
Hidroxi tolueno butilado	0.05
Miristato de isopropilo	10
Ciclometicona	5
Metil parabeno	0.2
Propil parabeno	0.4
Agua purificada	q.s a 100

Ejemplo 6: Crema de propionato de clobetasol (0.025% (p/p)) :

Una composición del presente ejemplo se preparó al seguir el Proceso de fabricación-II utilizando las siguientes 5 cantidades de ingredientes.

Ingrediente	Porcentaje (p/p)
Propionato de clobetasol	0.025
Alcohol cetostearílico	3
Estearato de glicerilo y6 estearato de PEG 100	
Cera blanca	1
Éter monoetílico de10 dietilenglicol	
Hidroxi tolueno butilado	0.05
Miristato de isopropilo	10

Ciclometicona	5
Metil parabeno	0.2
Propil parabeno	0.4
Agua purificada	q.s a 100

Ejemplo 7: Crema de propionato de clobetasol (0.05% (p/p)) :

Una composición del presente ejemplo se preparó al seguir el Proceso de fabricación-II utilizando las siguientes 5 cantidades de ingredientes.

Ingrediente	Porcentaje (p/p)
Propionato de clobetasol	0.05
Alcohol cetostearílico	3
Estearato de glicerilo y 6 estearato de PEG 100	
Cera blanca	1
Éter monoetílico de 10 dietilenglicol	
Hidroxí tolueno butilado	0.05
Miristato de isopropilo	10
Ciclometicona	5
Metil parabeno	0.2
Propil parabeno	0.4
Agua purificada	q.s a 100

Ejemplo 8: Evaluación de estabilidad Física y Química de las composiciones tópicas de la presente invención: Todas las composiciones se evaluaron para los cambios físicos tales como color durante los estudios y todas las composiciones se mantuvieron en la crema blanquecina a blanca por todo el estudio y no mostraron cualquier cambio significativo. La formulación preparada del ejemplo 1, ejemplo 2, ejemplo 3 y ejemplo 6 se rellenaron en un contenedor cerrado y se expusieron a las varias condiciones de prueba de estabilidad tal como 25°C y 60% de humedad relativa (RH), 30°C y 65% de RH, y 40°C y 75% de RH durante veinte meses, y los análisis en varios puntos de almacenamiento se muestran en las Tablas.

Tabla 1				
Ejemplo 1				
Especificación	Ensayo	Compuesto relacionado A	Impureza desconocida individual más alta	% de impurezas totales
Inicial	98.2	ND	ND	0.0
1M 30°C/65%RH	100.7	ND	ND	0.0
1M 40°C/75%RH	100.7	ND	ND	0.0
2M 25°C/60%RH	100.4	ND	ND	0.0
2M 40°C/75%RH	99.4	ND	ND	0.0

3M 25°C/60%RH	99.6	ND	ND	0.0
3M 30°C/65%RH	98.6	ND	ND	0.0
3M 40°C/75%RH	99.0	ND	ND	0.0

Ejemplo 2

Especificación	Ensayo	Compuesto relacionado A	Impureza desconocida individual más alta	% de impurezas totales
Inicial	102.0	ND	ND	0.0
1M 30°C/65%RH	100.3	ND	ND	0.0
1M 40°C/75%RH	100.1	ND	ND	0.0
2M 30°C/65%RH	98.9	ND	ND	0.0
2M 40°C/75%RH	98.7	ND	ND	0.0
3M 25°C/60%RH	97.1	ND	ND	0.0
3M 30°C/65%RH	97.1	ND	ND	0.0
3M 40°C/75%RH	96.3	ND	ND	0.0

Ejemplo 3

Especificación	Ensayo	Compuesto relacionado A	Impureza desconocida individual más alta	% de impurezas totales
Inicial	101.8	ND	0.14	0.19

1M 25°C/60%RH	103.3	ND	0.10	0.27
1M 30°C/65%RH	100.8	ND	0.09	0.19
1M 40°C/75%RH	100.4	ND	0.11	0.30
2M 30°C/65%RH	99.2	ND	0.182	0.309
2M 40°C/75%RH	99.0	ND	0.193	0.404
3M 25°C/60%RH	104.9	ND	0.17	0.40
3M 30°C/65%RH	102.4	ND	0.17	0.46

Ejemplo 6

Especificación	Ensayo	Compuesto relacionado A	Impureza desconocida individual más alta	% de impurezas totales
Inicial	102.9	ND	ND	0.0
1M 30°C/65%RH	101.9	ND	ND	0.0
1M 40°C/75%RH	101.3	ND	ND	0.0
2M 30°C/65%RH	102.3	ND	ND	0.0
2M 40°C/75%RH	101.1	ND	ND	0.0
3M 30°C/65%RH	98.3	ND	ND	0.0
3M 40°C/75%RH	99.5	ND	ND	0.0
6M 25°C/60%RH	99.9	–	ND	ND
6M 30°C/65%RH	99.1	–	ND	ND

6M 40°C/75%RH	98.4	-	ND	ND
12M 2-8°C	100.5	-	0.10	0.17
12M 25°C/60%RH	101.1	-	0.10	0.22
12M 30°C/65%RH	100.9	-	0.21	0.21

Ejemplo 9: Estudio de disolución *In vitro*

Se condujo la prueba de perfil de disolución *in vitro* comparativa, muestra liberación de fármaco del Ejemplo 3 y Ejemplo 7 contra la crema TEMOVATE E®. El porcentaje
 5 acumulativo de fármaco liberado se muestra en las Figuras 1 y 2 en comparación con la crema TEMOVATE E®. La prueba se condujo como es descrita enseguida:

Una celda de difusión de Franz fue equipada con una membrana de nilón de 0.45µm sujeta entre los compartimentos
 10 donador y receptor. El medio receptor fue una mezcla de agua y acetona (35:65 en volumen) con un volumen de reemplazo de 11.0 mL, un volumen de muestreo de 2.0 mL se elaboró en 30 min, 1, 2, 4, 6 y 8 horas respectivamente, y la temperatura se mantuvo a $32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Aproximadamente 200 mg de la formulación se
 15 aplicó uniformemente sobre la membrana. El compartimento donador se cubrió utilizando PARAFILM® (cera de hidrocarburo y mezcla de poliolefina). El fluido receptor se analizó para el fármaco, utilizando cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC).

20

Ejemplo 10: Estudio de eficacia *In vivo*

La prueba de eritema de UV es un procedimiento adecuado y aceptado para comparación estandarizada de acción anti-inflamatoria de medicaciones tópicas. Para permitir la determinación precisa de las dosis UV, la sensibilidad individual a UV se determinaron después del desempeño de una escala de luz para determinar la dosis de eritema mínima (MED).

La exposición UV se realizó utilizando 1.5 MED, se irradió con menos de 30 cm² de superficie de la piel. Las composiciones farmacéuticas dadas en los ejemplos y la crema TEMOVATE E[®] se aplicaron en la dosis aproximadamente 10 mg/cm² sobre la superficie de la piel expuesta a UV. La estimación de la supresión de eritema será determinada mediante medición cromamétrica.

El por ciento de inhibición de rojez y AUC en comparación con la crema TEMOVATE E[®] se muestra en las Figuras 3 y 4, respectivamente.

Mientras que varias formas particulares de la aplicación han sido ilustradas y descritas, será evidente que varias modificaciones y combinaciones de la solicitud detallada en el texto se pueden hacer sin apartarse del espíritu y alcance de la solicitud.

Ejemplo 11: Efecto en sistemas Endocrinos (estudio de supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal)

Métodos: Este fue un estudio de 15 días,

aleatorizado, multicentro, multi-dosis, comparador controlado, abierto, y los sujetos eran mayores de 18 años de edad con psoriasis de placa moderada a severa y se aleatorizaron al tratamiento con ya sea la Crema del Ejemplo 5 o crema TEMOVATE®

5 en una relación 1:1. Estos productos de investigación se aplicaron dos veces al día a todas las áreas afectadas sobre el cuerpo excluyendo la cara, cuero cabelludo, ingle, axila y otras áreas intertriginosas. Los sujetos tuvieron 20 a 50% de BSA tratados para lograr exposición de uso máxima. Los sujetos

10 se visitaron Clasificación, Línea de base (Día 1), Día 8, Día 15 y Día 43 (si es necesario para confirmar la recuperación). Las determinaciones clínicas de la severidad de la enfermedad se condujo utilizando la Estimación Global del Investigador (IGA) para severidad general en cada visita. Los sujetos se

15 probaron para la función del eje HPA utilizando la prueba de estimulación ACTH (es decir, una cosintropina i.v. o inyección i.m.) en la Visita de Clasificación (por lo menos 14 días y no más de 28 días antes de la Línea de base) y en el Día 15. Además, las muestras de sangre para sulfato de

20 deshidroepiandrosterona en suero (DHEAS) se tomó en la Clasificación, en el Día 8 y en el tiempo de la prueba de estimulación ACTH en el Día 15 (muestra pre-prueba) como una medida secundaria de supresión del eje HPA. En el tiempo de la prueba de estimulación ACTH de clasificación, una muestra de

25 sangre PK se tomó para obtener un valor de línea de base

(muestra de clasificación PK). En el Día 15, los sujetos se aplicaron con la última dosis del producto del estudio en la clínica hasta 60 minutos después de que se tomó una muestra de sangre PK de pre-tratamiento (0 hora - Día 15). Las muestras de
5 sangre PK luego se recolectaron en 1, 3 y 6 horas ($\pm$ 5 minutos) después de la aplicación del producto de estudio.

Régimen de tratamiento: Los sujetos se administraron con el producto de estudio (Ejemplo 5), dos veces al día con aproximadamente 12 horas entre aplicaciones durante 15 días
10 iniciando en el Día 1 durante la visita de estudio. Los sujetos han aplicado el producto de estudio en todas las áreas afectadas excepto la cara, cuero cabelludo, ingle, axila y otras áreas intertriginosas. La dosis objetivo fue por lo menos 5 a 7 g por día (1 cucharadita de crema, dos veces al día,
15 aplicada a aproximadamente 1 mg/cm² e 20% de BSA - 3000 cm²). Todas las áreas afectadas de línea de base y áreas recientemente afectadas han sido tratadas hasta el final del estudio aun si está aclarada. El investigador ha marcado las áreas afectadas (en el documento fuente), actualizando la
20 marcación en cada visita, y permanecieron los sujetos donde el producto de estudio iba a ser aplicado en cada visita utilizando la marcación. El producto de estudio ha sido aplicado directamente en áreas afectadas y frotado suavemente y completamente. El producto de estudio ha sido aplicado después
25 de bañarse, si es aplicable.

Los cambios en el registro IGA se evaluaron en el Día 1, Día 8 y Día 15. El cambio en el registro IGA de 4 a 0-1 se consideró exitoso en el tratamiento como se presenta enseguida:

Registro	Grado	Definición
0	Ninguno	Ninguna elevación de la placa por arriba del nivel de la piel normal puede tener descoloración no eritematosa residual ninguna escala psoriática ningún eritema
1	Mínima 1 o Casi clara	No más de: cada elevación ligera por arriba del nivel de piel normal débil coloración rosa claro escala muy fina ocasional parcialmente que cubre algo de las lesiones
2	Leve	No más de: ligera pero definida elevación de la placa por arriba del nivel de la piel normal coloración roja clara escala fina con algunas lesiones parcialmente cubiertas
3	Moderada	No más de: elevación definida con bordes redondos o inclinados a la placa

		coloración roja definida algo de escala de cuarzo con mucho más lesiones parcialmente cubiertas
4	Severa/ Muy Severa	Al menos una: elevación marcada con bordes duros, agudos a la placa coloración roja oscura cuarzo, escala gruesa con virtualmente todas las lesiones en su mayoría cubiertas y una superficie áspera.

Prueba de Estimulación ACTH

Los sujetos se probaron para la función del eje HPA utilizando la prueba de estimulación ACTH (cosintropina i.v. o inyección i.m.) en una visita de clasificación en el Día 15 de visita. Si el eje HPA se suprimió en el Día 15 de visita, otra prueba se había administrado 28 días después (a aproximadamente Día 43) para confirmar la recuperación. La prueba de estimulación ACTH se repitió aproximadamente cada 28 días hasta que se confirma la recuperación (o hasta que la causa de la supresión se diagnostica). La prueba se debe conducir entre las horas de 7:00 y 9:30 AM. La Prueba de Visita de Clasificación debe ser normal para ser elegible para el estudio (nivel de cortisol > 18 ug/dL a 30 minutos de post estimulación). La prueba del Día 15 se debe realizar dentro de 1 hora del tiempo

cuando se realizó la prueba de Visita de Clasificación.

DHEAS en Suero. Las muestras de sangre para DHEAS en suero se tomaron en el tiempo de la prueba de estimulación ACTH de clasificación, en el Día 8 y en el tiempo de la prueba de estimulación ACTH en el Día 15 (muestra de pre-prueba) como una medida secundaria de la supresión del eje HPA.

Se observa que ninguna supresión del eje HPA significativa se observó con la composición del Ejemplo 5. Los resultados del estudio de supresión HPA mostró un potencial mucho menor para este efecto adverso comparado con la crema TEMOVATE® (propionato de clobetasol), 0.05% (p/p). Con respecto a la eficacia terapéutica, el Ejemplo 5 y TEMOVATE® fueron similares o casi idénticos en eficacia (registro IGA), y con respecto a la supresión del eje HPA, el Ejemplo 5 no mostró supresión del eje HPA clínicamente significativo cuando se compara con aquella de la crema TEMOVATE®.

Conclusión:

En resumen, al final de 15 días de tratamiento con la composición del Ejemplo 5, aproximadamente 50% de los sujetos se convirtieron a "leve" y aproximadamente 16.7% a "mínimo o casi condición clara" de "condiciones moderado, severo/muy severo" como se compara a 15 días de tratamiento con la crema TEMOVATE® en donde aproximadamente 50% de los sujetos se convirtieron a "leve" y 13.6% a "condición mínima o casi clara de condiciones de moderada, severa/muy severa".

Basado en la estimación de eficacia como es descrito en la Tabla 2 (Ejemplo 5 - crema de clobetasol 0.025% (p/p) y Crema TEMOVATE®- 0.05% (p/p)), ambas de las composiciones mostraron eficacia terapéutica similar o casi idéntica.

5 Con respecto a los resultados de la supresión del eje HPA (Tabla 3 y Tabla 4), la composición de la presente invención (Ejemplo 5) había mostrado aproximadamente 12.5% de los sujetos totales tuvo supresión HPA es decir 3 sujetos fuera de 24 tuvieron supresión del eje HPA, mientras que la crema
10 TEMOVATE® había mostrado aproximadamente 36.4% de los sujetos totales tuvieron supresión del eje HPA es decir 8 sujetos fuera de 22 tuvieron supresión del eje HPA. Los niveles de plasma medios de clobetasol para TEMOVATE® fue alrededor de 2.5 veces más que aquel del Ejemplo 5, confirmando la exposición
15 sistémica mucho más baja mediante la composición del Ejemplo 5 y los niveles de plasma de post-tratamiento promedio de clobetasol fue significativamente menor para la composición del Ejemplo 5 (Tabla 7).

Los sujetos con supresión del eje HPA tuvieron
20 aproximadamente más de 3 veces niveles de clobetasol de plasma medios de aquellos sin supresión del eje HPA que validó que la exposición más alta conduce a más supresión del eje HPA (Tabla 8).

La Tabla 3 muestra el resultado de la prueba de
25 estimulación ACTH y la Tabla 5 y 6 muestran niveles DHEAS d

suero durante la supresión del eje HPA.

Tabla 2: Análisis de Eficacia: Estimación Global del Investigador (IGA) - Ejemplo 5 contra Crema TEMOVATE®

Fármacos de prueba	Nivel de condición	Día 1 No. (%)	Día 8 No. (%)	Día 15 No. (%)
Ejemplo 5 (Número de sujetos = 24)	Ninguno	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Mínimo o Casi claro	0 (0)	1 (4.2)	4 (16.7)
	Leve	0 (0)	6 (25)	12 (50)
	Moderado	19 (79.2)	16 (66.7)	7 (29.2)
	Severo/Muy Severo	5 (20.8)	1 (4.2)	1 (4.2)
TEMOVATE® (Número de sujetos = 22)	Ninguno	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
	Mínimo o Casi claro	0 (0)	1 (4.5)	3 (13.6)
	Leve	0 (0)	6 (27.3)	11 (50)
	Moderado	15 (68.2)	13 (59.1)	7 (31.8)
	Severo/Muy Severo	7 (31.8)	2 (9.1)	0 (0)

Tabla 3: Resultado de Prueba de Estimulación ACTH (Niveles de Cortisol en Suero en ug/dL)

Visita de Estudio: Punto de tiempo	Estadística	Ejemplo 5	Crema TEMOVATE®
---	--------------------	------------------	----------------------------

Clasificación: Pre- Estimulación	N	24	22
	Media $\pm$ SD	11.65 $\pm$ 5.392	12.43 $\pm$ 4.641
	Mediana	11.45	13.15
Clasificación: Post- Estimulación	N	24	22
	Media $\pm$ SD	24.42 $\pm$ 2.912	26.12 $\pm$ 3.938
	Mediana	24.3	25.3
Día 15: Pre- Estimulación	N	24	22
	Media $\pm$ SD	10.94 $\pm$ 6.247	9.11 $\pm$ 6.596
	Mediana	8.95	7.9
Día 15: Post- Estimulación	N	24	22
	Media $\pm$ SD	23.07 $\pm$ 5.942	20.38 $\pm$ 6.490
	Mediana	23.65	20

Tabla 4: Resultados de supresión del eje HPA (prueba de estimulación ACTH)

	Ejemplo 5	Crema TEMOVATE®
% de Supresión HPA *	12.5	36.4
Número Total de Sujetos	24	22

Número de Sujetos con supresión del eje HPA	3 de entre 24 sujetos	8 de entre 22 sujetos
Dosis aplicada (porcentaje)	0.025% (p/p)	0.05% (p/p)

- la supresión HPA se considera como nivel de cortisol ≤ 18.00 ug/dL a 30 minutos de la post estimulación

Tabla 5: Concentración de DHEAS en Suero (ug/dL)

Visita del Estudio: Punto de Tiempo	Estadística	Ejemplo 5	Crema TEMOVATE®
Clasificación	N	24	22
	Media $\pm$ SD	176.9 $\pm$ 97.26	135.6 $\pm$ 91.51
	Mediana	174.5	116.5
Día 8	N	24	22
	Media $\pm$ SD	169.6 $\pm$ 97.68	122.9 $\pm$ 120.47
	Mediana	187.5	90
Cambio absoluto de la Clasificación al Día 8	N	24	22
	Media $\pm$ SD	7.3 $\pm$ 33.20	12.7 $\pm$ 71.53
	Mediana	4	24.5
Por ciento de cambio de la Clasificación al Día 8	N	23	22
	Media $\pm$ SD	6.83 $\pm$ 28.261	19.70 $\pm$ 39.739
	Mediana	2.53	24.77

Día 15	N	24	22
	Media $\pm$ SD	148.8 $\pm$ 80.31	114.7 $\pm$ 100.76
	Mediana	168.5	82
Cambio absoluto de la Clasificación al Día 15	N	24	22
	Media $\pm$ SD	28.1 $\pm$ 52.73	20.9 $\pm$ 60.25
	Median	22	26
Por ciento de cambio de la Clasificación al Día 15	N	23	22
	Media $\pm$ SD	11.04 $\pm$ 26.966	21.62 $\pm$ 46.406
	Median	16.13	28.4

Tabla 6: Concentración de DHEAS en Suero (ug/dL) por Estado del Sujeto de Supresión del Eje HPA

Visita del Estudio	Estadística	Con Supresión del Eje HPA	Sin Supresión de Eje HPA
Día 8	N	11	35
	Media $\pm$ SD	111.5 $\pm$ 86.83	158.5 $\pm$ 115.74
	Mediana	83	130
Cambio absoluto de la Clasificación al Día 8	N	11	35
	Media $\pm$ SD	36.3 $\pm$ 25.12	1.6 $\pm$ 58.61
	Mediana	34	7
Por ciento de	N	11	34

cambio de la Clasificación al Día 8	Media $\pm$ SD	34.72 $\pm$ 29.699	6.13 $\pm$ 33.476
	Mediana	29.66	9.37
Día 15	N	11	35
	Media $\pm$ SD	74.1 $\pm$ 61.58	150.9 $\pm$ 91.97
	Mediana	54	140
Cambio absoluto de la Clasificación al Día 15	N	11	35
	Media $\pm$ SD	73.7 $\pm$ 41.62	9.2 $\pm$ 51.05
	Mediana	62	20
Por ciento de cambio de la Clasificación al Día 15	N	11	34
	Media $\pm$ SD	54.78 $\pm$ 20.228	3.73 $\pm$ 33.363
	Mediana	52.54	13.8

Tabla 7: Concentraciones de Plasma de Propionato de Clobetasol (pg/mL)

Visita: Punto de Tiempo	Estadística	Ejemplo 5	Crema TEMOVATE®
Clasificación	N	24	22
	Media $\pm$	0.000 $\pm$	2.040 $\pm$ 9.5663
	SD	0.0000	
	Mediana	0	0
Día 15: Pre- Tratamiento (0	N	24	22
	Media $\pm$	50.651 $\pm$	130.735 $\pm$

hora)	SD	96.0016	146.1732
	Mediana	27.97	81.1
Día 15: 1 Hora	N	23	22
	Media $\pm$ SD	60.919 $\pm$ 142.7070	166.949 $\pm$ 183.3209
	Mediana	31.42	115.735
Día 15: 3 Horas	N	24	21
	Media $\pm$ SD	50.445 $\pm$ 71.1675	156.968 $\pm$ 144.6841
	Mediana	28.09	128.36
Día 15: 6 Horas	N	24	21
	Media $\pm$ SD	58.825 $\pm$ 99.1553	146.324 $\pm$ 131.2930
	Mediana	30.325	125.86
Promedio de Post-Tratamiento	N	22	22
	Media $\pm$ SD	56.339 $\pm$ 104.6688	152.458 $\pm$ 140.8674
	Mediana	29.45	131.54

Tabla 8: Concentraciones de Plasma de Propionato de Clobetasol (pg/mL) por Estado del Sujeto de Supresión el Eje HPA

Visita: Punto de Tiempo	Estadística	Con Supresión del Eje HPA	Sin Supresión de Eje HPA
Clasificación	N	11	35
	Media $\pm$	0.000 $\pm$	1.282 $\pm$ 7.5844

	SD	0.0000	
	Mediana	0	0
Día 15: Pre-Tratamiento (0 hora)	N	11	35
	Media $\pm$	195.691 $\pm$	55.406 $\pm$
	SD	150.7514	100.3403
	Mediana	136.49	26.23
Día 15: 1 Hora	N	11	34
	Media $\pm$	210.873 $\pm$	81.012 $\pm$
	SD	196.2904	151.2306
	Mediana	155.88	31.73
Día 15: 3 Horas	N	11	34
	Media $\pm$	200.668 $\pm$	67.637 $\pm$
	SD	126.0445	103.9073
	Mediana	195.45	33.185
Día 15: 6 Horas	N	11	34
	Media $\pm$	205.386 $\pm$	65.451 $\pm$
	SD	147.4279	91.5422
	Mediana	178.05	36.26
Promedio de Post-Tratamiento	N	10	34
	Media $\pm$	217.123 $\pm$	71.244 $\pm$
	SD	153.7979	106.0424
	Mediana	185.565	31.74

Mientras que varias formas particulares de la solicitud han sido ilustradas y descritas, será evidente que

varias modificaciones y combinaciones de la solicitud detallada en el texto se pueden hacer sin apartarse del espíritu y alcance de la solicitud.

Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de
5 patente mencionadas en esta especificación se incorporan en la presente por referencia al mismo grado como si cada solicitud individual, patente, o solicitud de patente fuera específicamente e individualmente indicada que es incorporada por referencia.