



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 302 060**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/09 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04803732 .9**

(86) Fecha de presentación : **17.11.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1686972**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **09.08.2006**

(54) Título: **Composición pulverizable destinada a administrar derivados de la vitamina D.**

(30) Prioridad: **21.11.2003 FR 03 13660**
04.02.2004 US 541245 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

(73) Titular/es:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
Les Templiers 2400 route des Colles
06410 Biot, FR

(72) Inventor/es: **Pitre, Franck;**
Fredon, Laurent y
Mallard, Claire

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición pulverizable destinada a administrar derivados de la vitamina D.

5 La invención se relaciona con una composición consistente en un agente activo farmacéutico, al menos una silicona volátil y una fase oleosa no volátil en un medio fisiológicamente aceptable, con el procedimiento para prepararla y con su uso en cosmética y en dermatología, haciendo posible la composición obtener una buena penetración del agente activo a través de las capas de la piel.

10 En el campo de la dermatología y de la formulación de composiciones farmacéuticas, los expertos en la técnica se ven impulsados a buscar composiciones que posibiliten liberar el agente activo y promover su penetración a través de las capas de la piel para mejorar su efectividad. El producto debe también mostrar buena cosmetividad y preferiblemente no ser irritante.

15 Existen actualmente muchas composiciones tópicas que contienen un agente activo y que hacen posible promover su penetración en la piel por medio de la presencia, en particular, de un alto contenido en glicol propenetrante. Estas composiciones están formuladas en forma de emulsiones con un alto contenido en fase grasa, comúnmente llamadas “lipocrema”, en forma de composiciones anhidras llamadas “ungüentos”, en forma de composiciones fluidas con un alto contenido en solventes volátiles, tales como etanol o isopropanol, destinadas a aplicación en el cuero cabelludo, también llamadas “lociones capilares”, o también en forma de emulsiones viscosas Ac/Ag, también denominadas “cremas Ac/Ag”.

20 Son, por ejemplo, conocidas las cremas Ac/Ag que contienen un corticoide y un alto porcentaje de propilenglicol (47,5%), vendidas bajo la marca registrada TEMOVATE® por la compañía GLAXOSMITHKLINE. La estabilización de una formulación que contenga dicho porcentaje de glicol hace necesario usar, en la emulsión, emulsores y estabilizadores del tipo estearato de glicerilo o estearato de PEG 100, o alternativamente estabilizadores o factores de consistencia del tipo cera blanca o alcohol cetosteárfico, que dan lugar a la formación de una crema viscosa, es decir, una crema con una viscosidad mayor de 10 Pa.s (10.000 centipoises, medida con un dispositivo Brookfield modelo LVDV II + móvil N° 4, a una velocidad de 30 rpm cada 30 segundos y a una temperatura de 25°C ± 3°C). Esta viscosidad, por lo tanto, hace que el producto sea difícil de aplicar. Estas composiciones muestran, por lo tanto, en primer lugar, una baja aceptación cosmética debido a su viscosidad y, en segundo lugar, riesgos de intolerancia causados por la presencia de altas proporciones de glicol. Los expertos en la técnica desean, por lo tanto, mejorar estos parámetros, en virtud de la presente invención.

35 Con objeto de facilitar la aplicación de composiciones tópicas que contienen un alto porcentaje de glicol propenetrante, el solicitante ha producido y protegido por medio de la solicitud EP 832.647, una loción que es una formulación estable de tipo emulsión Ac/Ag y cuya viscosidad es intermedia entre las lociones capilares, que son demasiado fluidas y tienen un uso demasiado limitado, y las cremas Ac/Ag, que son demasiado viscosas y tienen un aspecto grasiento y pegajoso, conservando al mismo tiempo las propiedades propenetrantes del glicol. Estas fórmulas muestran efectivamente una buena penetración del agente activo, pero aún contienen un porcentaje alto de glicol, que puede, por lo tanto, inducir un efecto pegajoso o problemas de tolerancia que den lugar a una moderada aceptación del producto por parte del paciente.

45 Las formulaciones que contienen compuestos de silicona que dan lugar a composiciones agradables de usar son, más aún, conocidas para los expertos en la técnica. Así, en la patente EE.UU. 6.538.039, se ha desarrollado una nueva formulación de agente activo para administración transdérmica, que contiene compuestos de silicona para depositar una película en la superficie de la piel. En esa aplicación también, se facilita el paso transdérmico por la presencia obligatoria de promotores de absorción, a saber, entre otros compuestos mencionados, glicoles.

50 En la solicitud de patente EP 0.966.972, se pueden formular las composiciones descritas en forma de un spray y contienen un agente activo, una goma de silicona y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El problema que propone resolver la invención descrita en EP 0.966.972 es el de la deposición de una película substantiva en la superficie de la piel, cuyo problema se resuelve por medio de la presencia de la goma de silicona.

55 El problema que la presente invención propone aquí resolver es el del diseño de una composición para mejorar la penetración del agente activo farmacéutico y su rapidez de penetración a lo largo del tiempo, con objeto de mejorar su eficacia terapéutica, evitando al mismo tiempo la presencia de un alto contenido en glicol. La composición según la invención debe ser también fácil de usar y mostrar una cosmetividad aceptable para aplicación a todas las regiones del cuerpo que puedan estar afectadas por la patología.

60 Las dos aplicaciones EP 0.966.972 y EE.UU. 6.538.039 representan la técnica anterior más próxima a la presente invención, dada la composición de las formulaciones descritas. Sin embargo, al leer esta técnica anterior, no hay nada que pueda impulsar a los expertos en la técnica a elegir la composición según la invención para obtener una buena penetración del agente activo incorporado en las capas de la piel. WO97/15295 describe composiciones pulverizables para administración transdérmica que contienen un agente activo lipofílico.

65 EP 0.512.814 describe composiciones que contienen un derivado de colesteciferol y un material de pantalla solar. EE.UU. 4.889.845 describe un vehículo para la aplicación tópica de prostaglandinas y EE.UU. 4.678.663 describe composiciones de hidroquinona.

ES 2 302 060 T3

JP 02.145.512 describe composiciones consistentes en un principio activo, una silicona volátil cíclica y un agente formador de película. Finalmente, FR 2.785.284 y WO00/26167 describen análogos de vitamina D.

Ciertamente, el solicitante ha visto, sorprendentemente, que la composición que contiene, en un vehículo farmacéuticamente aceptable:

- a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente activo farmacéutico,
- b) al menos una silicona volátil y
- c) una fase oleosa no volátil

da lugar a un mejoramiento de la penetración de los agentes activos descritos a continuación.

La composición de la presente invención, al tiempo que permite una buena penetración de los principios activos, muestra también una muy buena aceptación y tolerancia entre los pacientes, como se describe en los Ejemplos 8 y 9 de la presente invención. Se vio, por lo tanto, que la composición según la invención es particularmente adecuada para el tratamiento de condiciones dermatológicas, y más particularmente muy adecuada para el tratamiento de la psoriasis.

La invención se relaciona más particularmente con una composición que contiene, en un vehículo farmacéuticamente aceptable:

- a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente activo farmacéutico,
- b) al menos una silicona volátil y
- c) una fase oleosa no volátil,

caracterizada por ser el agente activo farmacéutico un compuesto derivado de la vitamina D como se describe a continuación.

El término “compuesto derivado de la vitamina D” pretende significar lo siguiente:

1. 6-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-2-metilhepta-3,5-dien-2-ol,
2. 7-[3-(3,4-bishidroximetilfenoximetil)fenil]-3-etiloctan-3-ol,
3. 7-{3-[2-(3,4-bishidroximetilfenil)etil]fenil}-3-etilocta-4,6-dien-3-ol,
4. 6-{3-[2-(3,9-bishidroximetilfenil)etil]fenil}-2-metilhepta-3,5-dien-2-ol,
5. 7-{3-[2-(3,4-bishidroximetilfenil)vinil]fenil}-3-etilocta-4,6-dien-3-ol,
6. 7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etil-3-octanol,
7. (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilocta-4,6-dien-3-ol,
8. (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol,
9. (E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etiloct-4-en-3-ol,
10. (E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etiloct-6-en-3-ol,
11. (E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etiloct-6-en-4-in-3-ol,
12. (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilfenoximetil)fenil]-3-etilocta-4,6-dien-3-ol,
13. (E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilfenoximetil)fenil]-3-etilnon-6-en-3-ol,
14. (E)-7-{3-[3-(3,4-bishidroximetilbencil)metilamino]fenil}-3-etiloct-6-en-3-ol y
15. 7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etil-7-metiloctan-3-ol;

más preferiblemente, el agente activo farmacéutico incorporado en la composición según la invención es (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol.

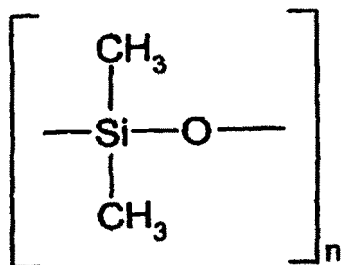
Ventajosamente, la composición según la invención contiene entre un 0,0001 y un 20% en peso, en relación al peso total de la composición, de un agente activo, preferiblemente entre un 0,025 y un 15% en peso y más preferiblemente entre un 0,01 y un 5% en peso.

5 Por supuesto, la cantidad de agente activo en la composición según la invención dependerá del agente activo considerado.

La composición según la invención contendrá preferiblemente un agente activo derivado de la vitamina D en una concentración de menos del 2% en peso de agente activo, preferiblemente de entre un 0,025 y un 0,5% en peso.
 10 El agente activo farmacéutico preferido según la invención es (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol, usado a una concentración del 0,3% en peso.

Los agentes activos que pueden ser usados según la invención pueden ser empleados solos o en combinación.

15 Según la invención, el término “silicona volátil” pretende significar compuestos de poliorganosiloxano, que pueden ser cíclicos o lineales, con una presión mensurable en condiciones ambientales. Las siliconas volátiles cíclicas según la invención son polidimetilciclosiloxanos, es decir, compuestos de fórmula:



35 siendo n como media entre 3 y 6, y preferiblemente n=4 o n=5, generalmente conocidos como ciclometiconas. Las siliconas volátiles lineales según la invención son polisiloxanos lineales tales como hexametildisiloxano o dimeticonas de bajo peso molecular. Las siliconas volátiles lineales tienen generalmente una viscosidad de menos de aproximadamente 5 centistokes a 25° Celsius, mientras que las siliconas volátiles cíclicas tienen una viscosidad de menos de aproximadamente 10 centistokes a 25° Celsius.

40 Las siliconas volátiles preferidas según la invención son los siloxanos lineales, y más preferiblemente el hexametildisiloxano. A modo de ejemplo, se puede mencionar el producto vendido por la compañía DOW CORNING, DC Fluid 0.65cSt.

45 Ventajosamente, la composición según la invención contiene entre un 25 y un 95% en peso, en relación al peso total de la composición, de la silicona volátil, y preferiblemente entre un 40 y un 80% en peso y más preferiblemente entre un 55 y un 65% en peso.

Según la invención, el término “fase oleosa no volátil” pretende significar una variedad de aceites no volátiles adecuados para una composición farmacéutica o cosmética. Los aceites no volátiles tienen generalmente una viscosidad de más de aproximadamente 10 centipoises a 25°C y pueden alcanzar una viscosidad de hasta 1.000.000 centipoises a 25°C. La fase oleosa no volátil puede estar constituida por una variedad de aceites de silicona u orgánicos, sintéticos o naturales, de los cuales se da una lista no exhaustiva a título indicativo.

55 (a) *Ésteres*

Como ejemplos de aceite no volátil que puede ser usado según la invención, se incluyen ésteres de fórmula RCO-OR', representando R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, una cadena lineal o ramificada de un alquilo, alquénilo, alcóxicarbonilalquilo o alcóxicarboniloxialquilo que contiene de 1 a 25 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 20 átomos de carbono. Como ejemplos de tales ésteres, se incluyen isononanoato de isotridecilo, diheptanoato de PEG-4, neopentanoato de isoestearilo, neopentanoato de tridecilo, octanoato de cetilo, palmitato de cetilo, ricinoleato de cetilo, estearato de cetilo, miristato de cetilo, cocodicaprilato/caprato, isostearato de decilo, oleato de isodecilo, neopentanoato de isodecilo, neopentanoato de isohexilo, palmitato de octilo, malato de dioctilo, octanoato de tridecilo, miristato de miristilo y octododecanol.

(b) *Ésteres glicerílicos de ácidos grasos*

El aceite puede también consistir en ésteres grasos de ácidos grasos naturales, o triglicéridos de origen animal o vegetal. Dichos ejemplos incluyen aceite de ricino, aceite de lanolina, citrato de triisocetilo, triglicéridos que contienen de 10 a 18 átomos de carbono, triglicéridos caprílico/cáprico, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de lino, aceite de visón, aceite de oliva, aceite de palma, manteca de illipe, aceite de colza, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez y equivalentes.

(c) *Glicéridos de ácidos grasos*

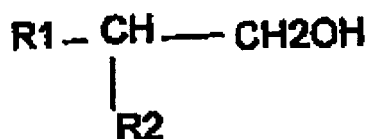
Los aceites que son también adecuados son ésteres de glicerilo sintéticos o semisintéticos, tales como mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos, que son aceites o grasas naturales modificados, por ejemplo estearato de glicerilo, dioleato de glicerilo, diestearato de glicerilo, trioctanoato de glicerilo, linoleato de glicerilo, miristato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, aceites de PEG ricino, oleatos de PEG glicerilo, estearatos de PEG glicerilo y equivalentes.

(d) *Hidrocarburos no volátiles*

Los hidrocarburos no volátiles, tales como parafinas, isoparafinas, aceites minerales y equivalentes, son también muy adecuados para la composición según la invención como solvente no polar no volátil.

(e) *Ésteres Guerbet*

Los ésteres Guerbet son ésteres resultantes de la reacción de un alcohol Guerbet de fórmula general:

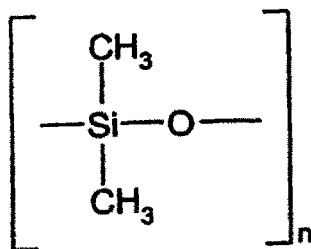


y un ácido carboxílico de fórmula general R3-COOH o HOOC-R3-COOH;

R1 y R2, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un alquilo de 4 a 20 átomos de carbono y R3 representa un radical graso substituido o sin substituir, tal como una cadena de alquilo o de alquileo lineal o ramificada, saturada o insaturada, de 1 a 50 átomos de carbono, o un fenilo, que puede estar substituido con un halógeno, un hidroxilo, un carboxilo o alquilcarbonilhidroxilo.

(f) *Aceites de silicona*

Los aceites de silicona que pueden ser usados según la invención para producir la fase no volátil son compuestos de poliorganosiloxano que tienen una presión mensurable en condiciones ambientales y una viscosidad estrictamente mayor de 10 centistokes y menor de 20 centistokes. Las siliconas no volátiles que se pueden usar según la invención son los compuestos de fórmula:



siendo n estrictamente mayor de 6.

La fase oleosa no volátil preferida según la invención es el aceite de parafina.

ES 2 302 060 T3

Ventajosamente, la composición según la invención contiene entre un 1 y un 50% en peso, en relación al peso total de la composición, de fase oleosa no volátil, preferiblemente entre un 5 y un 30% en peso y más preferiblemente entre un 7 y un 15% en peso.

5 Según una realización preferida de una composición según la invención, la composición también contiene una goma de silicona. El solicitante ha descubierto, ciertamente, de manera sorprendente, que una composición que contiene una goma de silicona en la concentración definida más adelante muestra una penetración más rápida del agente activo a través de las diversas capas de la piel.

10 El término “gomas de silicona” pretende significar las gommas de silicona conocidas para los expertos en la técnica, y en particular las descritas en la solicitud de patente EP 0.966.972, aquí incorporada a modo de referencia. Según esta realización preferida de una composición según la invención, se introduce la goma de silicona a una concentración de entre el 0,001 y el 3% en peso, preferiblemente de entre el 0,01 y el 1% en peso. Dow Corning proporciona un producto comercial vendido bajo la denominación DC Silmogen Carrier, que está constituido por un 99% de hexametildisiloxano y un 1% de goma de silicona, cuyo producto puede ser ventajosamente usado en una de las composiciones según la invención.

El vehículo farmacéuticamente aceptable según la invención debe ser seleccionado de tal forma que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas a la presente invención no resulten alteradas, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada. Preferiblemente, el vehículo usado según la invención es seleccionado de tal forma que sea un agente que solubilice el agente activo. El vehículo solubilizador del agente activo puede estar constituido por un solo excipiente, tal como un solvente, o por una mezcla de excipientes, tales como los usados para la formulación de una emulsión. A modo de ejemplos no limitantes de excipientes que pueden ser usados solos o como una mezcla, se pueden mencionar agua, solventes, diluyentes y cualquier excipiente que se pueda usar para la formulación de una emulsión, de una leche, de un gel, de un ungüento o de una composición espumante. Estos excipientes son compuestos comúnmente usados en la formulación de una composición farmacéutica. Preferiblemente, los excipientes solubilizadores de agentes activos según la invención son agua, alcoholes, polioles, éteres, ésteres, aldehídos, cetonas, ácidos grasos y alcoholes grasos y ésteres grasos. Más preferiblemente, el excipiente usado será un alcohol. Según la invención, el término “alcohol” pretende significar alcoholes alifáticos lineales o ramificados, tales como etanol, propanol o isopropanol.

En una realización preferida según la invención, el vehículo usado será, por lo tanto, alcohólico.

35 Según la invención, el término “vehículo alcohólico” pretende significar un vehículo que contiene al menos un 15% de alcohol y preferiblemente al menos un 25% de etanol.

La composición farmacéutica según la invención puede también contener aditivos inertes o combinaciones de estos aditivos, tales como:

- 40 - agentes humectantes,
- incrementadores del sabor,
- agentes conservantes,
- 45 - estabilizadores,
- reguladores de la humedad,
- 50 - reguladores del pH,
- modificadores de la presión osmótica,
- emulsores,
- 55 - agentes de pantalla para UV-A y UV-B,
- agentes propenetrantes,
- 60 - antioxidantes,
- y polímeros sintéticos.

65 Por supuesto, los expertos en la técnica cuidarán de seleccionar el/los posible(s) compuesto(s) que se ha(n) de añadir a estas composiciones de tal forma que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas a la presente invención no resulten alteradas, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada.

La composición según la invención está más particularmente destinada al tratamiento de la piel y de las membranas mucosas y puede presentarse en forma de ungüentos, cremas, leches, bálsamos, polvos, almohadillas impregnadas, syndets, soluciones, geles, sprays, espumas, suspensiones, lociones, barras, champúes, compresas o bases de lavado. También puede presentarse en forma de suspensiones de vesículas lipídicas o poliméricas o de nanoesferas o microesferas o parches poliméricos e hidrogeles para permitir una liberación controlada. Esta composición para aplicación tópica puede presentarse en forma anhidra, en forma acuosa o en forma de emulsión.

La composición según la invención que muestra una mejor penetración es preferiblemente administrada en forma de una composición pulverizable. Con objeto de que sean pulverizables, las composiciones según la invención tendrán preferiblemente una viscosidad de menos de 50 centistokes y más preferiblemente de menos de 10 centistokes.

La forma pulverizable, o spray, puede ser obtenida por medios de formulación convencionales conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede pulverizar la composición por medio de un dispositivo de pulverización mecánico que bombee la composición desde un recipiente, botella o equivalente. La composición pasa a través de una boquilla, que puede ser dirigida directamente al sitio deseado de aplicación. La boquilla puede ser seleccionada para aplicar la composición en forma de vaporización o de un chorro de gotitas, según técnicas conocidas para los expertos en este campo. Según el agente activo farmacéutico seleccionado, el mecanismo de pulverización debe ser capaz de administrar siempre la misma cantidad de agente activo. Los mecanismos para controlar la cantidad de composición que se ha de suministrar por la pulverización son también conocidos para los expertos en la técnica.

Preferiblemente, para la composición según la invención, se usará una botella pulverizadora de dosificación, para la que el área de aplicación y las características de la dosis están controladas y son reproducibles. Por ejemplo, el dispositivo de pulverización usado consiste en una botella equipada con una válvula dosificadora de 25 μ l.

Es también un objeto de la presente invención el uso de una composición según la invención para producir un producto medicinal destinado al tratamiento de:

- condiciones dermatológicas asociadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y la proliferación, en particular el acné común, el acné de tipo comedón, el acné polimórfico, la rosácea, el acné noduloquístico, el acné conglobata, el acné senil y el acné secundario, tal como el acné solar, el relacionado con fármacos o el ocupacional;

- las ictiosis, las condiciones ictiosiformes, la enfermedad de Darrier, la queratodermia palmoplantar, la leucoplaquia y las condiciones leucoplaquiformes y el liquen cutáneo o mucosal (oral);

- condiciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular, en particular la psoriasis cutánea, mucosal o ungueal, el reumatismo psoriásico, la atopía cutánea, tal como el eczema, la atopía respiratoria o la hipertrofia gingival;

- proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen vírico o no vírico, en particular las verrugas comunes, las verrugas planas, la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis orales o floridas y el linfoma T;

- proliferaciones que pueden estar inducidas por la luz ultravioleta, en particular el epitelioma de células basales y el epitelioma espinocelular;

- lesiones cutáneas precancerosas, en particular los queratoacantomas;

- dermatosis inmunes, en particular el lupus eritematoso;

- enfermedades inmunes bullosas;

- enfermedades del colágeno, en particular la esclerodermia;

- condiciones dermatológicas o sistémicas con un componente inmunológico;

- trastornos cutáneos debidos a exposición a la radiación UV, o el envejecimiento inducido por la luz o cronológico de la piel, o las queratosis y pigmentaciones actínicas, o cualquier patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico, en particular la xerosis;

- trastornos de la función sebácea, en particular la hiperseborrea del acné o la seborrea simple o la dermatitis seborreica;

- trastornos de la cicatrización o marcas de estiramiento;

- trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;

ES 2 302 060 T3

- condiciones del metabolismo de los lípidos, tales como la obesidad, la hiperlipidemia, la diabetes no insulino-dependiente o el síndrome X;

- condiciones inflamatorias, tales como la artritis;

- estados cancerosos o precancerosos;

- alopecia de diversos orígenes, en particular la alopecia causada por quimioterapia o radiación;

- trastornos del sistema inmune, tales como el asma, la diabetes mellitus de tipo 1, la esclerosis múltiple u otras disfunciones selectivas del sistema inmune; o

- condiciones del sistema cardiovascular, tales como la arteriosclerosis o la hipertensión.

En una realización preferida del uso de la composición, dicha composición contendrá un 0,3% de (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol y se utilizará para producir un producto medicinal destinado a tratar la psoriasis.

La invención se relaciona también con un procedimiento para mejorar la penetración de un agente activo derivado de la vitamina D, caracterizado por aplicar una composición consistente en lo siguiente, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, a la piel:

a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente activo derivado de la vitamina D,

b) al menos una silicona volátil y

c) una fase oleosa no volátil,

siendo aplicada dicha composición en forma de spray.

Ciertamente, el solicitante ha descubierto sorprendentemente que la penetración de compuestos derivados de la vitamina D a través de la piel mejora mediante la composición según la invención, incluso en ausencia de excipientes con actividad propenetrante.

La expresión “mejoramiento en la penetración en la piel” pretende querer decir un aumento significativo en la penetración en la piel en al menos un factor de 2, en comparación con las formulaciones previamente producidas en el mercado.

Se mide la penetración del agente activo según el protocolo descrito en el Ejemplo 4.

Los siguientes ejemplos muestran, de un modo no exhaustivo, ejemplos de formulación de la composición según la invención y los resultados de la penetración en la piel.

Ejemplo 1

Se obtiene la formulación mezclando los diversos compuestos mencionados a continuación hasta obtener una solución homogénea y transparente.

Ingredientes	Función	Spray A
(4E, 6E)-7-[3-(3,4-Bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol	Agente activo	0,3%
Hexametildisiloxano	Silicona volátil	60.0%
Aceite de parafina	Fase oleosa no volátil	10,0%
Etanol absoluto	Solvente:excipiente	cs 100%

ES 2 302 060 T3

Ejemplo 2

El procedimiento usado es el mismo que en el Ejemplo 1.

Ingredientes	Función	Spray B
(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bishidroxi- metilbenciloxi)fe- nil]-3-etilnona-4,6-dien- 3-ol	Agente activo	0,3%
Hexametildisiloxano	Silicona volátil	59,4%
Goma de silicona	Goma de silicona	0,6%
Aceite de parafina	Fase oleosa no volátil	10,0%
Etanol absoluto	Solvente:excipiente	cs 100%

Ejemplo 3

El procedimiento usado es el mismo que en el Ejemplo 1.

Ingredientes	Función	Spray C
(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bishidroxi- metilbenciloxi)fe- nil]-3-etilnona-4,6-dien- 3-ol	Agente activo	0,3%
Hexametildisiloxano	Silicona volátil	59,4%
Goma de silicona	Goma de silicona	0,6%
Aceite de parafina	Fase oleosa no volátil	10,0%
Ácido oleico	Agente propenetrante	5,0%
Butilhidroxitolueno (BHT)	Antioxidante	0,05%
Etanol absoluto	Solvente:excipiente	cs 100%

Ejemplo 4

*Estudio de la liberación/penetración in vitro en piel humana del (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroxi-
metilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol contenido en dos formulaciones diferentes, una de las cuales es pulverizable según la realización preferida de la invención*

El primer objetivo es cuantificar la penetración en la piel del agente activo formulado en ambas formulaciones, *in vitro*, en piel humana después de 16 horas de aplicación. Se compara una fórmula pulverizable según la invención con una composición en forma de ungüento.

ES 2 302 060 T3

En la siguiente Tabla 1 se dan las composiciones exactas de las dos formulaciones.

TABLA 1

Ingredientes	Función	Spray (en %)	Ungüento (en %)
(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bishi-	Agente activo	0,3	0,3
droximetilbencilo-			
xi)fenil]-			
3-etilnona-4,6-dien-3-ol	Silicona volátil	59,40	
Hexametildisiloxano	Goma de silicona	0,6	
Goma de silicona	Agente oclusivo	10,00	5
Aceite de parafina	Agente propenetrante	/	/
Ácido oleico	te		10,00
Propilenglicol	Agente propenetrante		76,94
Gelatina de petróleo blanca	te		5
Éter estearílico de Macro-	Agente oclusivo		
gol 2			0,0065
EDTA disódico	Agente quelante		0,12
DL-Alfa-tocoferol	Antioxidante	cs 100%	
BHT	Antioxidante		cs 100%
Etanol absoluto	Solvente		
Agua	Solvente		

Condiciones experimentales

Se evalúa la absorción percutánea por medio de celdas de difusión consistentes en dos compartimentos separados por piel humana. Se aplicaron las formulaciones sin oclusión durante 16 horas. Se aplicaron las formulaciones a razón de 10 mg de formulación por cm² (es decir, 30 microgramos de (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol). Durante toda la duración del estudio, la dermis está en contacto con un líquido receptor que no se renueva en función del tiempo (modo estático). Al final del período de aplicación, se elimina el exceso superficial y se cuantifica la distribución del (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol en los diversos compartimentos de la piel y en el líquido receptor. Se cuantificaron las concentraciones de (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol usando un método de HPLC/MS/MS convencionalmente conocido para los expertos en la técnica (LQ: 10 ng.mL⁻¹). Se aplicó la fórmula de spray usando una botella de spray equipada con una válvula dosificadora de 25 µl.

Los resultados experimentales muestran que, sea cual sea la formulación estudiada, el agente activo se distribuye principalmente en la piel (epidermis, incluyendo el estrato córneo, y la dermis). Las cantidades totales penetradas (estrato córneo + epidermis + dermis + líquido receptor) son:

		Tiempo de aplicación: 16 horas
5	Spray	
10	Cantidad total que ha penetrado	
	- μg	$2,64 \pm 0,50 \mu\text{g}$
	- % dosis aplicada	9,2%
15	Ungüento	
	Cantidad total que ha penetrado	
	- μg	$0,63 \pm 0,14 \mu\text{g}$
	- % dosis aplicada	2,3%

Resultados

Los resultados muestran que la fórmula de spray según la invención exhibe un aumento cuatro veces mayor en la penetración del agente activo después de 16 horas, en comparación con la fórmula de ungüento.

Este resultado, por lo tanto, indica que las composiciones según la invención hacen posible obtener un mejoramiento significativo en la penetración de un agente activo derivado de la vitamina D en comparación con las fórmulas existentes.

Las fórmulas de spray descritas hacen, por lo tanto, posible evitar el uso de glicoles, sin disminuir la penetración cutánea, y, por lo tanto, muestran una ventaja adicional en términos de potencial no irritativo frente a las composiciones que tienen un alto contenido en glicol.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene, en un vehículo farmacéuticamente aceptable:

- a) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente activo farmacéutico,
- b) al menos una silicona volátil y
- c) una fase oleosa no volátil,

caracterizada por ser la composición pulverizable y por el hecho de que el agente activo farmacéutico deriva de la vitamina D y es seleccionado entre el grupo consistente en:

- 6-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-2-metilhepta-3,5-dien-2-ol,
- 7-[3-(3,4-bishidroximetilfenoximetil)fenil]-3-etiloctan-3-ol,
- 7-{3-[2-(3,4-bishidroximetilfenil)etil]fenil}-3-etilocta-4,6-dien-3-ol,
- 6-{3-[2-(3,4-bishidroximetilfenil)etil]fenil}-2-metilhepta-3,5-dien-2-ol,
- 7-{3-[2-(3,4-bishidroximetilfenil)vinil]fenil}-3-etilocta-4,6-dien-3-ol,
- 7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etil-3-octanol,
- (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilocta-4,6-dien-3-ol,
- (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol,
- (E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etiloct-4-en-3-ol,
- (E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etiloct-6-en-3-ol,
- (E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etiloct-6-en-4-in-3-ol,
- (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilfenoximetil)fenil]-3-etilocta-4,6-dien-3-ol,
- (E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilfenoximetil)fenil]-3-etilnon-6-en-3-ol,
- (E)-7-{3-[(3,4-bishidroximetilbencil)metilamino]fenil}-3-etiloct-6-en-3-ol,
- 7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etil-7-metiloctan-3-ol.

2. Composición según la Reivindicación 1, **caracterizada** por contener:

- a) entre un 0,0001 y un 20% en peso del agente activo,
- b) entre un 25 y un 95% en peso de silicona volátil y
- c) entre un 1 y un 50% en peso de fase oleosa no volátil.

3. Composición según una de las Reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada** por ser el agente activo farmacéutico (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)-fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol.

4. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** por contener entre un 0,01% y un 2% en peso de compuesto derivado de la vitamina D.

5. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** por ser el vehículo un vehículo alcohólico.

6. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** por consistir el vehículo alcohólico en al menos un 15% de alcohol.

7. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** por consistir el vehículo alcohólico en al menos un 25% de etanol.

8. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** por seleccionar la silicona volátil entre el grupo consistente en polidimetilciclosiloxanos y polisiloxanos lineales de bajo peso molecular.

ES 2 302 060 T3

9. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** por ser la silicona volátil un polisiloxano lineal del tipo hexametildisiloxano.

10. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** por contener entre un 55 y un 65% en peso de hexametildisiloxano.

11. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por ser la fase oleosa no volátil un aceite no polar.

12. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** por ser el aceite no polar aceite de parafina.

13. Composición según una de las Reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** por contener entre un 5 y un 15% de aceite de parafina.

14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por contener también una goma de silicona.

15. Composición según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por contener:

a) un 0,3% de (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol,

b) un 60% de hexametildisiloxano,

c) un 10% de aceite de parafina y

d) un 29,7% de etanol.

16. Composición según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** por contener:

a) un 0,3% de (4E,6E)-7-[3-(3,4-bishidroximetilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol,

b) un 59,4% de hexametildisiloxano,

c) un 0,6% de goma de silicona,

d) un 10% de aceite de parafina y

e) un 29,7% de etanol.

17. Uso de una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 para producir un producto medicinal destinado al tratamiento de:

- condiciones dermatológicas asociadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y la proliferación, en particular el acné común, el acné de tipo comedón, el acné polimórfico, la rosácea, el acné noduloquístico, el acné conglobata, el acné senil y el acné secundario, tal como el acné solar, el relacionado con fármacos o el ocupacional;

- las ictiosis, las condiciones ictiosiformes, la enfermedad de Darrier, la queratodermia palmoplantar, la leucoplaquia y las condiciones leucoplaquiformes y el liquen cutáneo o mucosal (oral);

- condiciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular, en particular la psoriasis cutánea, mucosal o ungueal, el reumatismo psoriásico, la atopia cutánea, tal como el eczema, la atopia respiratoria o la hipertrofia gingival;

- proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen vírico o no vírico, en particular las verrugas comunes, las verrugas planas, la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis orales o floridas y el linfoma T;

- proliferaciones que pueden estar inducidas por la luz ultravioleta, en particular el epiteloma de células basales y el epiteloma espinocelular;

- lesiones cutáneas precancerosas, en particular los queratoacantomas;

- dermatosis inmunes, en particular el lupus eritematoso;

- enfermedades inmunes bullosas;

ES 2 302 060 T3

- enfermedades del colágeno, en particular la esclerodermia;

- condiciones dermatológicas o sistémicas con un componente inmunológico;

5 - trastornos cutáneos debidos a exposición a la radiación UV, o el envejecimiento inducido por la luz o cronológico de la piel, o las queratosis y pigmentaciones actínicas, o cualquier patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico, en particular la xerosis;

10 - trastornos de la función sebácea, en particular la hiperseborrea del acné o la seborrea simple o la dermatitis seborreica;

- trastornos de la cicatrización o marcas de estiramiento;

15 - trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;

- condiciones del metabolismo de los lípidos, tales como la obesidad, la hiperlipidemia, la diabetes no insulino-dependiente o el síndrome X;

20 - condiciones inflamatorias, tales como la artritis;

- estados cancerosos o precancerosos;

- alopecia de diversos orígenes, en particular la alopecia causada por quimioterapia o radiación;

25 - trastornos del sistema inmune, tales como el asma, la diabetes mellitus de tipo 1, la esclerosis múltiple u otras disfunciones selectivas del sistema inmune; o

- condiciones del sistema cardiovascular, tales como la arteriosclerosis o la hipertensión.

30 18. Uso de una composición según la Reivindicación 17 para tratar la psoriasis.

19. Procedimiento para mejorar la penetración de un agente activo farmacéutico derivado de la vitamina D, **caracterizado** por aplicar a la piel una composición que contiene lo siguiente, en un vehículo farmacéuticamente aceptable:

35 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto derivado de la vitamina D,

b) al menos una silicona volátil y

40 c) una fase oleosa no volátil,

siendo aplicada dicha composición en forma de spray.

20. Procedimiento según la Reivindicación 19, **caracterizado** por ser el agente activo el (4E,6E)-7-[3-(3,4-bis-hidroxi metilbenciloxi)fenil]-3-etilnona-4,6-dien-3-ol, por ser la silicona volátil el hexametildisiloxano y por ser el
45 solvente hidrofóbico el aceite de parafina.

21. Procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 19 y 20, **caracterizado** por contener también la composición una goma de sílica.

50

55

60

65