



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 811**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2006.01) **A61K 9/06** (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01) **A61K 8/00** (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) **A61K 47/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06778599 .8**

96 Fecha de presentación : **15.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1893237**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54

Título: **Composición farmacéutica que contiene un elastómero de organopolisiloxano y un principio activo solubilizado.**

30

Prioridad: **17.06.2005 FR 05 06183**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.01.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.01.2010

73

Titular/es: **Galderma Research & Development
Les Templiers 2400, route des Colles
06410 Biot, FR**

72

Inventor/es: **Barthez, Nathalie;
Tonglet, Emilie;
Orsoni, Sandrine y
Fredon, Laurent**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 331 811 T3

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

ES 2 331 811 T3

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene un elastómero de organopolisiloxano y un principio activo solubilizado.

5 La presente invención se relaciona con el campo de la formulación de principios activos en vistas de una aplicación farmacéutica tópica.

10 La presente invención se relaciona más particularmente con una composición farmacéutica estable anhidra según la reivindicación 1 que contiene un elastómero de organopolisiloxano no adhesivo y a modo de principio activo al menos un derivado de la vitamina D de fórmula general (I) en forma solubilizada, con su procedimiento de preparación y con su utilización para el tratamiento tópico de la psoriasis y de otros trastornos cutáneos.

15 La vitamina D y sus derivados son generalmente utilizados en dermatología en el tratamiento de la psoriasis, puesto que limitan la producción excesiva de células cutáneas sobre las superficies afectadas y poseen ventajas probadas para el tratamiento de esta afección, que se caracteriza especialmente por la presencia de lesiones espesas, escamosas y secas.

20 Es sabido que un cierto número de principios activos que presentan una actividad terapéutica interesante son sensibles a la oxidación y sufren especialmente una degradación química que conduce a una pérdida sensible de su actividad en presencia de agua. La vitamina D o algunos de los derivados de la vitamina D son especialmente inestables en los medios acuosos, sobre todo en ambiente ácido; presentan una estabilidad máxima a valores de pH en las proximidades de 8.

25 En consecuencia, conviene formular estos principios activos en composiciones de tipo anhidro.

30 Las composiciones anhidras disponibles actualmente en el mercado, que permiten la formulación de principios activos sensibles al agua asegurándoles al mismo tiempo una buena estabilidad química, son generalmente composiciones de tipo ungüento. Estas composiciones de tipo ungüento están constituidas principalmente de vaselina y se llaman ungüentos oleaginosos. Ahora bien, la vaselina da un tacto muy graso y no cosmético al producto y deja un residuo graso sobre la piel.

35 Este residuo graso impide al paciente afectado de psoriasis volverse a poner la ropa tras el tratamiento sin riesgos de dejar en ella marcas grasas, lo que no incita forzosamente al paciente a seguir su tratamiento. La no observancia del tratamiento prescrito es una de las causas principales de fracaso; el artículo "*Patients with psoriasis and their compliance with medication, Richardset y col., J. Am. Acad. Dermatol., Oct 1999, pp. 581-583*" indica que cerca de un 40% de los pacientes con una enfermedad crónica tal como la psoriasis no siguen su tratamiento. Además, las características del vehículo utilizado en las composiciones farmacéuticas están directamente ligadas a la adhesión del paciente a su tratamiento.

40 Las composiciones de tipo ungüento oleaginoso actualmente en el mercado no se prestan siempre a la formulación del principio activo en forma solubilizada.

45 En los documentos EP 0.255.369 y EE.UU. 6.103.250 se describen formulaciones más frecuentemente a base de derivados siliconados en los cuales las materias activas sensibles al agua están acondicionadas en forma dispersa. Sin embargo, la forma dispersa es generalmente perjudicial para una liberación y/o una penetración óptimas de estas materias activas a nivel de la piel.

50 WO 2005/053666 A divulga composiciones en forma de sprays que contienen un derivado de la vitamina D. No describe los derivados de la vitamina D correspondientes a los de la presente invención.

FR 2.843.962 A describe composiciones tópicas que contienen derivados de la vitamina D de la presente invención.

55 Uno de los fines de la presente invención es proponer una composición farmacéutica anhidra destinada a una aplicación tópica y que permita liberarse de los inconvenientes antes citados.

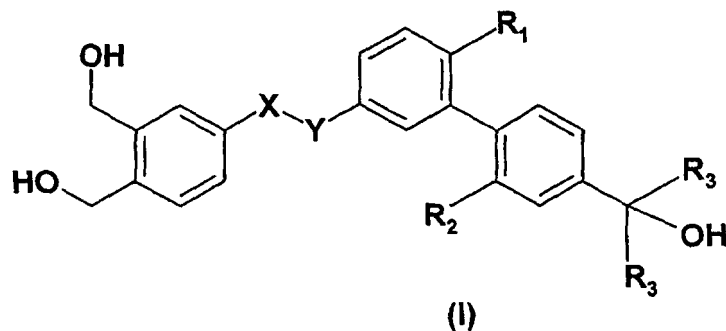
Otro fin de la presente invención es proponer una composición farmacéutica anhidra destinada a una aplicación tópica que presente una estabilidad prolongada y cuyo principio activo esté en forma solubilizada.

60 Así, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica anhidra según la reivindicación 1 destinada al tratamiento de la psoriasis que contiene un elastómero de organopolisiloxano no adhesivo y, a modo de principio activo, al menos un compuesto derivado de la vitamina D de fórmula general (I), estando dicho compuesto en forma solubilizada en dicha composición.

65 Los derivados de vitamina D utilizados en la invención están descritos en la solicitud WO 03/050067: se trata de compuestos análogos estructurales de la vitamina D que muestran una actividad selectiva sobre la proliferación y sobre la diferenciación celular y que poseen una actividad terapéutica frente a afecciones dermatológicas o a alteraciones cutáneas, como por ejemplo la psoriasis.

ES 2 331 811 T3

La presente invención tiene, pues, por objeto una composición farmacéutica anhidra según la reivindicación 1, caracterizada por incluir un elastómero de organopolisiloxano no adhesivo y, a modo de principio activo, al menos un compuesto derivado de la vitamina D en forma solubilizada en dicha composición, cuyo derivado de vitamina D responde a la fórmula general (I) siguiente:



donde:

- X-Y representa una unión seleccionada entre las estructuras siguientes:

-CH₂-CH₂-

-CH₂-O-

-O-CH₂-

-CH₂-N(R₄)-

teniendo R₄ los significados dados a continuación;

- R₁ representa un radical metilo o un radical etilo;

- R₂ representa un radical etilo, un radical propilo o un radical isopropilo;

- R₃ representa un radical etilo o un radical trifluorometilo;

- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo o un radical propilo.

Por forma solubilizada, se entiende una dispersión en estado molecular en un líquido, no siendo visible cristalización alguna del principio activo a simple vista ni incluso al microscopio óptico de polarización cruzada.

La composición de la invención está más particularmente destinada a una aplicación tópica.

La composición de la invención está particularmente destinada al tratamiento de la psoriasis, ya sea cutánea, mucosa o ungueal, y de otros trastornos cutáneos. Por otros trastornos cutáneos, se entienden especialmente afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin alteración de la proliferación celular, tales como el reumatismo psoriásico o la atopía cutánea, tal como el eczema.

Preferentemente, la composición contiene un solo compuesto derivado de vitamina D de fórmula (I).

El principio activo de fórmula (I) está en estado solubilizado, lo que confiere a las composiciones de la invención buenas propiedades de liberación/penetración en la piel del principio activo, y ello junto con una cinética más ventajosa. Se entiende por "buena capacidad de liberación/penetración" una buena distribución de la composición de la invención, y por lo tanto del principio activo que contiene, a través del estrato córneo de la piel, así como a través de las capas subcutáneas, como la epidermis y la dermis.

Mediante la expresión "composición anhidra", se entiende en el sentido de la presente invención una composición sensiblemente exenta de agua, es decir, que presenta un contenido en agua inferior o igual al 5% en peso con respecto al peso total de la composición, en particular inferior o igual al 3% y especialmente igual a cero.

ES 2 331 811 T3

Según un modo de realización ventajoso de la invención, la composición se presenta en forma de un ungüento o de una pomada.

5 Preferentemente, las composiciones de la invención se presentan en forma de un ungüento. En el sentido de la presente invención y según la farmacopea americana (“USP”), se entiende por ungüento una preparación semisólida destinada a una aplicación externa sobre la piel o las mucosas. Los ungüentos o pomadas (de consistencia más blanda que el ungüento) son utilizados por vía tópica para numerosas aplicaciones, por ejemplo como cremas de barrera, antisépticas, emolientes, etc. Los ungüentos son utilizados por su efecto emoliente, son simples de aplicar y penetran fácilmente en la piel.

10 Ventajosamente, las composiciones según la invención muestran estar, tras la aplicación, desprovistas de efecto pegajoso, graso y brillante y procuran en cambio un tacto suave. Este nuevo tipo de ungüento mejora la absorción a través de la piel, deja un residuo pulverulento no graso y aporta una facilidad de aplicación, lo que permite mejorar la adhesión del paciente a su tratamiento. Por otra parte, un aspecto ventajoso de esta composición es la ausencia de agente conservante.

20 Además, las composiciones se revelan particularmente eficaces para preservar una estabilidad química satisfactoria de los principios activos sensibles a la oxidación, al agua y a los medios acuosos de un modo general. Por “estabilidad química satisfactoria”, se entiende una composición que, en el curso de un período de al menos tres meses, respectivamente a temperatura ambiente y a 40°C:

- no presente modificación substancial de su aspecto macroscópico;
- tiene un contenido en principios activos de al menos el 90% y más particularmente de al menos el 95% del contenido ponderal inicial.

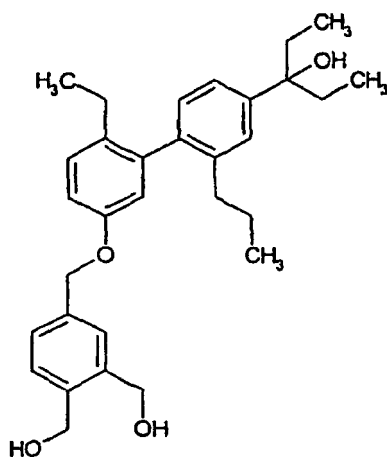
Entre los compuestos de fórmula (I) utilizables como principio activo en la presente invención, se pueden citar especialmente los siguientes:

- 30
- 1- {5-[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil} metanol;
 - 2- {5-[6,2'-Dietil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil} metanol;
 - 35 3- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil} metanol;
 - 4- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-isopropilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil} metanol;
 - 40 5- (4-{2-[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]etil}-2-hidroximetilfenil)metanol;
 - 6- {4-[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilmethoxi]-2-hidroximetilfenil} metanol;
 - 7- 4-{[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroximetilfenil)metanol;
 - 45 8- [4-({[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]metilamino} metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
 - 9- [4-({Etil-[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]amino} metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
 - 50 10- [4-({[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]propilamino} metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
 - 11- (2-Hidroximetil-4-{2-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]-etil}fenil)metanol;
 - 55 12- {2-Hidroximetil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-iloximetil]fenil} metanol;
 - 60 13- {2-Hidroximetil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-ilmetoxi]fenil} metanol;
 - 14- (2-Hidroximetil-4-{{6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-ilamino}metil}fenil)metanol;
 - 65 15- [2-Hidroximetil-4-({N-metil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]amino} metil)fenil]metanol;

ES 2 331 811 T3

- 16- [4-({N-Etil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]amino}metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
- 5 17- [2-Hidroximetil-4-({[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]-N-propilamino}metil)fenil]metanol;
- 18- (4-{2-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]etil}-2-hidroximetilfenil)metanol;
- 19- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-ilmetoxi]-2-hidroximetilfenil}metanol;
- 10 20- (4-{[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroximetilfenil)metanol;
- 21- [4-({[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]metilamino}metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
- 15 22- [4-({Etil-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]amino}metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
- 23- [4-({[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]propilamino}metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
- 20 24- (4-{2-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]etil}-2-hidroximetilfenil)metanol;
- 25 25- {4-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol;
- 26- {4-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-ilmetoxi]-2-hidroximetilfenil}metanol;
- 30 27- (4-{[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroximetilfenil)metanol;
- 28- [4-({[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]metilamino}metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
- 35 29- [4-({N-Etil[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]amino}metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
- 40 30- [4-({[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]-N-propilamino}metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
- 31- (4-{[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6,2'-dimetilbifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroximetilfenil)metanol.

45 De forma particularmente preferida, el derivado de vitamina D utilizado en la presente invención es el {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol (compuesto 3- anterior), de la fórmula (II) siguiente:



ES 2 331 811 T3

Ventajosamente, la cantidad de derivado de la vitamina D en forma solubilizada en la composición de la invención es del 0,00001 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,0001 al 3% en peso y más particularmente del 0,0003 al 1% en peso.

5 Según un modo de realización ventajoso de la invención, el principio activo está solubilizado en un solvente.

El solvente de la presente invención es seleccionado entre los compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, los compuestos cuya utilización es en particular compatible con una aplicación sobre la piel, las mucosas y/o las fibras queratínicas. Es generalmente pastoso o fluido, y especialmente líquido, a temperatura y presión atmosférica ambientales.

A modo de agentes solventes según la invención, se podrá citar especialmente un alcohol, especialmente puro, tal como el etanol absoluto, pero también el oleíl-macrogol 6 glicéridos conocido bajo la denominación de Labrafil M1944CS, vendido por Gattefossé, el macrogol 15 hidroxistearato vendido bajo la denominación de Solutol HS15 por BASF, el aceite de ricino hidrogenado PEG 40 vendido bajo la denominación de Cremophor RH 40 por BASF, el PEG 400 vendido bajo la denominación de Lutrol E400 por BASF, la dimetilisorbida vendida bajo la denominación de Arlasolve DMI por Uniqema, el PPG 15 estearil éter vendido bajo la denominación de Arlamol E por Uniqema, el etoxidiglicol comercializado bajo la denominación de Transcutol por GATTEFOSSE, la N-metil-2-pirrolidona vendida bajo la denominación Pharnasolve por ISP y sus mezclas.

Preferentemente, se utiliza como solvente el etanol absoluto, o bien una mezcla de etanol absoluto con al menos uno de los compuestos anteriores, llamados entonces cosolvente(s).

El agente solvente está generalmente presente en las composiciones de la invención en una cantidad por una parte suficiente para procurar la solubilidad requerida del principio activo que se ha de formular, y por otra compatible con la necesidad de preservar una estabilidad química prolongada de este mismo principio activo. En otros términos, el agente solvente debe ser químicamente inerte frente al principio activo.

Ventajosamente, la cantidad de solvente está comprendida entre el 1 y el 25% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre el 1 y el 20% en peso, preferiblemente entre el 1 y el 15% en peso.

Preferentemente, se utiliza etanol absoluto en una cantidad de entre el 1 y el 6% en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente de entre el 4 y el 6% en peso, mientras que la cantidad de cosolvente(s) es del 1 al 15% en peso con respecto al peso total de la composición, más particularmente del 1 al 10% en peso.

El agente solvente confiere igualmente un efecto beneficioso sobre la tasa de penetración en la piel de los principios activos.

Según la invención, la composición contiene un elastómero de organopolisiloxano, y esto en cantidad mayoritaria en peso con respecto al peso total de la composición.

Por "elastómero de organopolisiloxano", se entiende todo polímero de siloxano químicamente entrecruzado que presente propiedades viscoelásticas. Según la invención, tal polímero no es reactivo y no es polar.

Por otra parte, el elastómero según la invención no tiene propiedades adhesivas. Por "adhesivo", se entiende un material blando que, puesto en forma de película delgada entre dos objetos, hace difícil su separación; hay que ejercer una cierta fuerza para promover la separación, y proporcionar a la totalidad una cierta energía.

Por propiedades viscoelásticas, se entiende la capacidad del elastómero para deformarse hasta un cierto punto cuando se le somete a una carga mecánica y para retomar su forma original tras la retirada de dicha carga.

Como elastómeros de organopolisiloxanos utilizables en las composiciones de la invención, se pueden citar los que están especialmente descritos en las patentes EE.UU. 4.980.167 y EE.UU. 4.742.142. Puede tratarse especialmente de compuestos resultantes de reacciones de adición, es decir, de productos de hidrosililación o de productos de polimerización procedentes de la adición de un organopolisiloxano que tiene grupos insaturados tales como grupos vinilo o alilo, en particular ligados a al menos un átomo de Si terminal, con otro compuesto siliconado capaz de participar en la reacción de adición, tal como un organohidrogenopolisiloxano.

Se pueden citar especialmente elastómeros siliconados tales como los preparados por reacción de entrecruzamiento entre polisiloxanos (A) que contienen grupos $\equiv\text{Si-H}$, tales como los definidos a continuación, con un alfa,omega-dieno (B), en presencia de un catalizador y de un aceite de silicona (C).

El polisiloxano (A) que contiene la unidad $\equiv\text{Si-H}$ puede ser representado por los compuestos de fórmula $\text{R}_3^{14}\text{SiO}(\text{R}^{15}_2\text{SiO})_a(\text{R}^{16}\text{HSiO})_b\text{SiR}_3^{14}$, aquí designados como el tipo A^1 , y los compuestos de fórmula $\text{HR}_2^{14}\text{SiO}(\text{R}^{15}_2\text{SiO})_c\text{SiR}_2^{14}\text{H}$ o de fórmula $\text{HR}_2^{14}\text{SiO}(\text{R}^{15}_2\text{SiO})_a(\text{R}^{16}\text{HSiO})_b\text{SiR}_2^{14}\text{H}$, aquí designados como el tipo A^2 . En estas fórmulas, R^{14} , R^{15} y R^{16} son grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono, a es un número entero que varía de 0 a 250, b es un número entero que varía de 1 a 250 y c es un número entero que varía de 0 a 250. La razón molar de los compuestos $\text{A}^2:\text{A}^1$ es de 0 a 20, en particular de 0 a 5.

ES 2 331 811 T3

El alfa,omega-dieno (B) es un compuesto de fórmula $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_d\text{CH}=\text{CH}_2$ en el cual d es un número entero que varía de 1 a 20. Son ejemplos representativos de dienos alfa,omega apropiados el 1,4-pentadieno, el 1,5-hexadieno, el 1,6-heptadieno, el 1,7-octadieno, el 1,8-nonadieno, el 1,9-decadieno, el 1,11-dodecadieno, el 1,13-tetradecadieno y el 1,19-eicosadieno.

El aceite de silicona (C) volátil o no volátil en el cual se formula el elastómero de organopolisiloxano es un polisiloxano de bajo peso molecular y engloba:

- metilsiloxanos volátiles de bajo peso molecular lineales, cíclicos o ramificados;
- alquil- y aril-siloxanos de bajo peso molecular lineales o cíclicos, volátiles o no volátiles, y
- siloxanos funcionales de bajo peso molecular lineales o cíclicos,

y sus mezclas.

Por aceite de silicona "volátil", se entiende cualquier aceite de silicona susceptible de evaporarse en contacto con la piel, las mucosas o las fibras queratínicas en menos de una hora, a temperatura y presión atmosférica ambientales.

Ventajosamente, el aceite de silicona (C) es un aceite poliorganosiloxano volátil lineal o cíclico, de viscosidad inferior o igual a 6 centistokes ($6 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$), que tiene preferentemente de 2 a 10 átomos de silicio, llevando estas siliconas eventualmente grupos alquilo o alcoxi de 1 a 22 átomos de carbono.

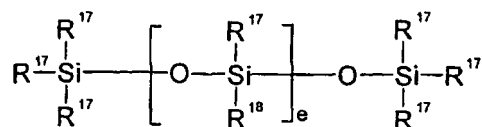
Más preferiblemente, el aceite de silicona (C) es seleccionado entre los metilsiloxanos volátiles de bajo peso molecular, lineales o cíclicos.

Como metilsiloxanos volátiles lineales, se pueden citar el hexametildisiloxano, el octametiltrisiloxano, el decametiltetrasiloxano, el dodecametilpentasiloxano, el tetradecametilhexasiloxano, el hexadecametilheptasiloxano, el heptametilhexiltrisiloxano y el heptametiloctiltrisiloxano.

Como metilsiloxanos volátiles cíclicos, se pueden citar el decametilciclopentasiloxano, el hexametilciclotrisiloxano y el dodecametilciclohexasiloxano.

Como metilsiloxanos volátiles ramificados, se pueden citar en particular el heptametil-3-[(trimetilsilil)oxi]trisiloxano, el hexametil-3,3-bis[(trimetilsilil)oxi]trisiloxano y el pentametil[(trimetilsilil)oxi]-ciclotrisiloxano.

También son convenientes como aceites (C) en la presente invención polisiloxanos de bajo peso molecular, no volátiles, que responden a la fórmula general:



en la cual:

- e es tal que los polímeros que responden a esta fórmula presentan una viscosidad en la gama de aproximadamente 100 a 1.000 centistokes (mm^2/s), y es especialmente seleccionado en el intervalo que va de 80 a 375;

- R^{17} y R^{18} son radicales alquilo de 1 a 20 átomos de carbono o un grupo arilo, tal como un grupo fenilo.

Entre estos polisiloxanos, se pueden citar en particular el polidimetilsiloxano, el polidietilsiloxano, el polimetiltetrasiloxano, el polimetilfenilsiloxano y el polidifenilsiloxano.

Se pueden representar polisiloxanos funcionalizados de bajo peso molecular por siloxanos fluidos portadores de funciones acrilamida, acrilato, amida, amino, carbinol, carboxi, cloroalquilo, epoxi, glicol, cetal, mercapto, metiléster, perfluoro y silanol.

ES 2 331 811 T3

Se describen ejemplos de elastómeros así obtenidos por entrecruzamiento entre (A) y (B) en presencia de (C) especialmente en la patente EE.UU. 5.654.362.

Preferentemente, el elastómero de organopolisiloxano utilizado en las composiciones de la invención es especialmente el "ST Elastomer 10[®]" de DOW CORNING, que es un copolímero de dimeticona-ciclometicona formulado en un aceite de decametilciclopentasiloxano que se presenta en forma de un gel espeso y translúcido.

Este tipo de elastómero es sintetizado por reacción de entrecruzamiento similar a la descrita anteriormente, a saber, se prepara por reacción de entrecruzamiento entre polisiloxanos (A) que contienen grupos $\equiv\text{Si-H}$ tales como los definidos anteriormente con un alfa,omega-dieno (B) en presencia de un catalizador y de un polisiloxano lineal o cíclico de bajo peso molecular (aceite de silicona (C)), a los cuales se añaden vinilsiloxanos (o vinilsilanos) (A') que contienen grupos vinilo $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

En efecto, se demostró que la adición de estos vinilsiloxanos (o vinilsilanos) bloquea las funciones SiH restantes que no han reaccionado ("quenching agent"). Los compuestos (A') que pueden ser utilizados para la preparación de los agentes siliconados preferidos según la invención son tales como los descritos en la solicitud EE.UU. 5.929.164. A modo de ejemplos de tales compuestos vinilsiloxanos o vinilsilanos (A'), se pueden citar el vinil-t-butildimetilsilano, el vinildietilmethylsilano, el viniletildimetilsilano, el viniltrietilsilano, el viniltrimetilsilano, el divinildimetilsilano, el diviniltetrametildisilano, el vinilpentametildisiloxano, el 1,3-diviniltetrametildisiloxano, un viniltrisiloxano de estructura $(\text{CH}_3)_3\text{SiOSi}(\text{CH}=\text{CH}_2)(\text{CH}_3)\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, el 1,5-divinilhexame-tiltrisiloxano y un oligómero de divinilsiloxano que tiene una estructura $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{Me}_2\text{SiO}(\text{Me}_2\text{SiO})_8\text{SiMe}_2(\text{CH}=\text{CH}_2)$.

El alfa,omega-dieno (B) preferido según la invención es el 1,5-hexadieno.

Según un modo de realización particular, los agentes siliconados según la invención son preferentemente elastómeros de polisiloxano que no contienen grupo hidrófilo. Por grupo hidrófilo según la invención, se entiende, por ejemplo, un grupo de tipo polioxialquileno o un grupo de tipo glicol.

El elastómero siliconado antes definido puede ejercer especialmente la función de espesante en las composiciones según la invención. Puede participar además en su estabilización.

Ventajosamente, la cantidad de elastómero de organopolisiloxano, mayoritaria en la composición según la invención, puede variar substancialmente, en particular según la viscosidad de la composición deseada.

Por cantidad de elastómero de organopolisiloxano, se entiende la cantidad de elastómero y de aceite de silicona en el cual se formula.

Ventajosamente, la cantidad de elastómero de organopolisiloxano en una composición de la invención es del 70 al 95% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 80 al 95% en peso y preferentemente del 83 al 92% en peso.

La composición puede también incluir, además del aceite de silicona (C) en el que se formula el elastómero de organopolisiloxano, al menos un aceite de silicona adicional. Entre estos aceites de silicona adicionales, se pueden citar la ciclometicona y/o la dimeticona, que presentan una viscosidad comprendida entre 20 y 350 centistokes. Estos aceites son utilizados en una cantidad comprendida entre el 1 y el 30% en peso, preferentemente entre el 1 y el 15% en peso.

Según otro modo de realización ventajoso, la composición incluye además un aditivo de tacto. Por aditivo de tacto, se entiende un compuesto introducido en una composición con el fin de mejorar el tacto sobre la piel.

Tal aditivo es especialmente seleccionado dentro del grupo constituido por:

- el palmitato de isopropilo, conocido bajo la denominación de Crodamol IPP, el miristato de isopropilo, conocido bajo la denominación de Crodamol IPM, el benzoato de alquilo C_{12-15} , el laurato de hexilo, el adipato de diisopropilo, el isononanoato de isononilo, el palmitato de 2-etilhexilo, el isoestearato de isoestearilo, octanoatos, decanoatos o ricinoleatos de alcoholes o de polialcoholes, como el dioctanoato de propilenglicol, y sus mezclas;
- los ésteres hidroxilados, como el lactato de isoestearilo, el malato de diisoestearilo, los ésteres de pentaeritritol y sus mezclas;
- los aceites no volátiles de fórmula $\text{R}^{21}\text{CO-OR}^{22}$, en la cual R^{21} y R^{22} representan cada uno independientemente un radical alquilo lineal o ramificado o un radical alqueno o alcocarbonilalquilo o alquilcarboniloxialquilo C_1 a C_{25} , en particular C_4 a C_{20} . Ejemplos de tales ésteres engloban el isononanoato de isotridecilo, el diheptanoato de PEG-4, el neopentanoato de isoestearilo, el neopentanoato de tridecilo, el octanoato de cetilo, el palmitato de cetilo, el ricinoleato de cetilo, el estearato de cetilo, el miristato de cetilo, el caprato/dicaprilato de coco, el isoestearato de decilo, el oleato de isodecilo, el neopentanoato

ES 2 331 811 T3

de isodecilo, el neopentanoato de isohexilo, el palmitato de octilo, el malato de dioctilo, el octanoato de tridecilo, el miristato de miristilo y el octododecanol.

5 La adición de un aditivo de tacto permite evitar el despeluchado. Preferentemente, se utilizarán el palmitato de isopropilo, el miristato de isopropilo, el benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅ o sus mezclas.

Preferentemente, la composición según la invención contiene:

- 10
- de un 70 a un 95% de elastómero de organopolisiloxano;
 - de un 0 a un 26% de un aceite de silicona;
 - 15 - de un 0 a un 15% de cosolvente;
 - de un 0 a un 10% de etanol absoluto;
 - de un 0 a un 5% de un aditivo de tacto;

20

 - de un 0,0001 a un 0,5% de principio activo de fórmula (I).

Preferentemente, la composición contiene:

- 25
- de un 80% a un 95% de elastómero de organopolisiloxano;
 - de un 0 a un 15% de aceite de silicona;
 - de un 0 a un 12% de cosolvente;

30

 - de un 0 a un 6% de etanol absoluto;
 - de un 0 a un 3% de un aditivo de tacto;

35

 - de un 0,0001% a un 0,3% de principio activo de fórmula (I).

Aún más preferentemente, la composición contiene:

- 40
- de un 83% a un 92% de elastómero de organopolisiloxano;
 - de un 0 a un 5% de aceite de silicona;
 - de un 0 a un 9% de cosolvente;

45

 - de un 4 a un 6% de etanol absoluto;
 - de un 1 a un 2% de un aditivo de tacto;

50

 - de un 0,001% a un 0,3% de principio activo de fórmula (I).

Hay que hacer notar que la composición según la invención no contiene ninguna cera ni espesante adicionales, puesto que ello provoca una inestabilidad física de las fórmulas.

55 La composición según la invención puede, sin embargo, incluir otros ingredientes diferentes. La elección de estos ingredientes adicionales, al igual que la de sus cantidades respectivas, es efectuada de forma que no se produzcan perjuicios sobre las propiedades esperadas para la composición. En otras palabras, estos compuestos no deben afectar a la estabilidad química de los principios activos ni a su solubilidad.

60 Según un modo de realización ventajoso de la invención, la composición contiene además un agente antioxidante seleccionado entre el grupo constituido por el butilhidroxitolueno (BHT), el butilhidroxianisol (BHA), el alfa-tocoferol DL y el galato de propilo.

65 La composición puede también contener un antiirritante lipófilo seleccionado entre el grupo constituido por el acetato de alfa-tocoferol DL, el aceite de árbol del té, el extracto de té verde y el extracto de caléndula.

ES 2 331 811 T3

Bien entendido, el experto en la técnica velará por seleccionar el o los eventuales compuestos que se han de añadir a estas composiciones de tal manera que las propiedades ventajosas intrínsecamente ligadas a la presente invención no resulten alteradas, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada.

5 La presente invención se relaciona aún con la utilización de un elastómero de organopolisiloxano y a modo de principio activo de al menos un derivado de la vitamina D de fórmula general (I), estando dicho principio activo en forma solubilizada, para la preparación de una composición farmacéutica anhidra según la reivindicación 1 destinada al tratamiento de la psoriasis.

10 En la utilización antes mencionada, la composición farmacéutica es tal como se ha definido anteriormente.

La presente invención se relaciona finalmente con un procedimiento de preparación de una composición tal como se ha descrito anteriormente, consistente en la mezcla de al menos dos fases distintas: una fase que contiene al menos el elastómero de organopolisiloxano y una fase que contiene al menos el principio activo y el solvente, eventualmente el/los cosolvente(s) de dicho principio activo.

El procedimiento comprende las etapas siguientes:

- 20 a) preparación de la fase A, que contiene el elastómero de organopolisiloxano, eventualmente mezclado con un aceite de silicona adicional y/o un aditivo de tacto, hasta la homogeneidad;
- b) preparación de la fase B por mezcla de al menos un derivado de vitamina D de fórmula general (I) con el solvente hasta la homogeneidad;
- 25 c) incorporación de la fase B a la fase A y luego homogeneización hasta la obtención de un gel homogéneo.

Preferentemente, el solvente de la etapa b) es el etanol.

30 El procedimiento puede eventualmente incluir al inicio de la etapa b) una etapa de mezcla de los diferentes cosolventes en el etanol, antes de la introducción del principio activo derivado de vitamina D.

Según un modo de realización ventajoso de la invención, el procedimiento es realizado en frío, es decir, a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C. Es también por esta razón que la composición según la invención no contiene ni cera ni espesante adicionales, ya que si se introducen tales compuestos ya no se puede realizar el procedimiento en frío.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla en modo alguno.

40 Ejemplo 1

Ensayos de solubilidad del principio activo

Se estudió la solubilidad del {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol en diversos solventes.

Excipientes	Sol. máx. (% p/p)
Propilenglicol	2,3351
Etanol 95	>20
55 PEG 400	6,894
Transcutol	>20
Aceite de almendra dulce	0,0932
60 Cremophor RH40	3,989
Arlamol E	1,033
65 Labrafil M1944CS	0,936

ES 2 331 811 T3

	Eutanol G	0,322
5	Miglyol 812	0,3167
	IPP	0,1654
	Mirasil CM5	ND
10	Primol 352	0,0009

Ejemplo 2

15 Formulaciones según la invención

a) Composición 1

	Fases	Nombre INCI	% de la fórmula
20	A	Crosopolímero de ciclometicona y dimeticona	74,8
25	A	Ciclometicona 5	18,0
	A	Palmitato de isopropilo	1,00
30	A	Acetato de Dl-alfa- tocoferilo	1,00
	A	Dl-alfa-tocoferol	0,10
35	B	Etanol 100	5,00
40	B	{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hi- droxipropil)-2'-propilbife- nil-3-iloximetil]-2-hidrox- metilfenil}metanol	0,10

45

b) Composición 2

	Fases	Nombre INCI	% de la fórmula
50	A	Crosopolímero de ciclometicona y dimeticona	84,9
55	A	Palmitato de isopropilo	1,00
	A	Dl-alfa-tocoferol	0,10
60	B	PEG 8	5,00
	B	Oleíl-macrogol 6 glicéridos	2,9
65	B	PEG 40 aceite de ricino hidrogenado	1,00
	B	Etanol 100	5,00

ES 2 331 811 T3

B	{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxi- propil)-2'-propilbifenil-3- iloximetil]-2-hidroximetilfenil} metanol	0,10
---	--	------

c) Composición 3

Fases	Nombre INCI	% de la fórmula
A	Crosopolímero de ciclometicona y dimeticona	91,8
A	Palmitato de isopropilo	1,00
A	Dl-alfa-tocoferol	0,10
B	Hidroxiestearato de Macrogol 15	2,00
B	Etanol 100	5,00
B	{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hi- droxi- propil)-2'-propilbifenil-3- iloximetil]-2-hidroximetilfenil} metanol	0,10

Modo operativo de las composiciones 1, 2 y 3

Fabricación a temperatura ambiente bajo luz inactiva.

Preparación de las fases

Fase A

En el recipiente de la formulación, homogeneizar las materias primas con agitación Rayneri (paleta desfloculadora).

Fase B

Fase activa

Homogeneizar con agitación magnética los diferentes solventes en el etanol, introducir después el principio activo ({4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-
propil)-2'-propilbifenil-3-
iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol) y mantener la agitación hasta la completa solubilización del principio activo.

Incorporar la fase activa al gel formado con agitación Rayneri y homogeneizar hasta obtener un gel homogéneo.

ES 2 331 811 T3

d) Composición 4

Fases	Nombre INCI	% de la fórmula
A	Crospolímero de ciclometicona y dimeticona	84,8
A	Palmitato de isopropilo	1,00
B	PEG 8	5,00
B	Oleíl-macrogol 6 glicéridos	1,00
B	PEG 40 aceite de ricino hidrogenado	3,00
B	Butilhidroxitolueno	0,10
B	Etanol 100	5,00
B	{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol	0,10

e) Composición 5

Fases	Nombre INCI	% de la fórmula
A	Crospolímero de ciclometicona y dimeticona	89,8
A	Palmitato de isopropilo	1,00
B	PPG 15 estearil éter	2,00
B	Dimetilisosorbida	2,00
B	Dl-alfa-tocoferol	0,10
B	Etanol 100	5,00
B	{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol	0,10

ES 2 331 811 T3

f) Composición 6

Fases	Nombre INCI	% de la fórmula
A	Crosopolímero de ciclometicona y dimeticona	83,8
A	Palmitato de isopropilo	1,00
B	PEG 8	5,00
B	PEG 40 aceite de ricino hidrogenado	3,00
B	PPG 15 estearil éter	2,00
B	Butilhidroxitolueno	0,10
B	Etanol 100	5,00
B	{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol	0,10

Modo operativo de las composiciones 4, 5 y 6

Fabricación a temperatura ambiente bajo luz inactiva.

Preparación de las fases

Fase A

En el recipiente de la formulación, pesar el crosopolímero de ciclometicona y dimeticona, el palmitato de isopropilo y el DL-alfa-tocoferol (si está presente en la composición).

Homogeneizar el conjunto bajo agitación Rayneri (paleta desfloculadora).

Fase B

Fase activa

Solubilizar con agitación magnética el butilhidroxitolueno (si está presente en la composición) en el etanol y los diferentes solventes.

Introducir el principio activo ({4-[6-etil-4'-(1-metil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol) y mantener la agitación hasta la completa solubilización del principio activo.

Incorporar la fase activa al gel formado con agitación Rayneri y homogeneizar hasta la obtención de un gel homogéneo.

Ejemplo 3

Estudio de las estabilidades física y química de las formulaciones

a) Estabilidad física

Se evalúa la estabilidad física de las formulaciones por medio de una observación macroscópica y microscópica de la formulación a temperatura ambiente, 40°C y 4°C a T1 mes, T2 meses y T3 meses.

ES 2 331 811 T3

A TA, la observación macroscópica permite garantizar la integridad física de los productos de los productos. Se completa la caracterización del producto acabado por medición del umbral de fluidez. Se utiliza un reómetro HAAKE de tipo VT550 con un móvil de medición SVDIN.

- 5 Los reogramas son realizados a 25°C y a una velocidad de cizallamiento de 4 s⁻¹ (γ) y midiendo la tensión de cizallamiento. Por umbral de fluidez (τ_0 expresado en Pascales), se entiende la fuerza necesaria (tensión mínima de cizallamiento) para vencer las fuerzas de cohesión de tipo Van der Waals y provocar el flujo. Se compara el umbral de fluidez con el valor encontrado a la velocidad de cizallamiento de 4 s⁻¹.
- 10 Se realizan estas mediciones a T24h y a T1, T2 y T3 meses.

b) Estabilidad química

- 15 Dosificación del principio activo ({4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-il-oximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol) en HPLC a TA y 40°C a T0, T1, T2 y T3 meses.

Resultado obtenido: R en %.

20 Composición 1

ESPECIFICACIONES A T0					
Dosificación analítica	Centrifugación	3000 rpm	RAS	Aspecto macroscópico	Gel transparente y fluido
T0: 101%		10000 rpm	Exudado	Viscosidad: T _(4s-1) en Pa.s ⁻¹	56

		T1 mes	T2 meses
TA	Viscosidad: T _(4 s-1) en Pa.s-1	53	55
	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Conforme
	Dosificación analítica	99,3%	100%
4°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Conforme
40°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Conforme
	Viscosidad: T _(4 s-1) en Pa.s-1	/	48
	Dosificación analítica	99,6%	99,8%

ES 2 331 811 T3

Composición 2

ESPECIFICACIONES A T0					
Dosificación analítica	Centrifugación	3000 rpm	RAS	Aspecto macroscópico	Gel opaco
T0: 103%		10000 rpm	Residuo ligero	Viscosidad: $T_{(4s-1)}$ en Pa.s ⁻¹	96

		T1 mes	T2 meses	T3 meses
TA	Viscosidad: $T_{(4 s-1)}$ en Pa.s-1	108	91	103
	Aspecto Macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Dosificación analítica	101,2%	101,5%	T25 sem.: 98,8%
4°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
40°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Ligero amarilleo	Conforme
	Viscosidad: $T_{(4 s-1)}$ en Pa.s-1	ND	ND	111
	Dosificación analítica	101,1%	104,7%	T25 sem.: 98,1%

ES 2 331 811 T3

Composición 3

ESPECIFICACIONES A T0					
Dosificación analítica T0: 102,4%	Centrifugación	3000 rpm	RAS	Aspecto macroscópico	Gel espeso opaco
		10000 rpm	RAS	Viscosidad: $T_{(4s-1)}$ en Pa.s ⁻¹	236

		T1 mes	T2 meses	T3 meses
TA	Viscosidad: $T_{(4 s-1)}$ en Pa.s-1	259	277	247
	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Dosificación analítica	101,5%	101,5%	101,9%
4°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
40°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Ligero amarilleo	Conforme
	Viscosidad: $T_{(4 s-1)}$ en Pa.s-1	ND	ND	431
	Dosificación analítica	101,9%	100,5%	101%

ES 2 331 811 T3

Composición 4

5

ESPECIFICACIONES A T0					
Dosificación analítica T0: 100,6%	Centrifugación	3000 rpm	RAS	Aspecto macroscópico	Gel opaco
		10000 rpm	RAS	Viscosidad: $T_{(4s-1)}$ en Pa.s ⁻¹	118

10

15

20

		T1 mes	T2 meses	T3 meses
TA	Viscosidad: $T_{(4 s-1)}$ en Pa.s-1	88	116	104
	Aspecto Macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Dosificación analítica	102,6%	102,3%	100,5%
4°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
40°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
	Aspecto microscópico	Conforme	Ligero amarilleo	Conforme
	Viscosidad: $T_{(4 s-1)}$ en Pa.s-1	ND	ND	122
	Dosificación analítica	103,2%	101,5%	101,3%

60

65

ES 2 331 811 T3

Composición 5

ESPECIFICACIONES A T0						
5	Dosificación analítica	Centrifugación	3000 rpm	ND	Aspecto macroscópico	Gel espeso transparente
10	T0: 100,6%		10000 rpm	ND	Viscosidad: $T_{(4s-1)}$ en Pa.s ⁻¹	185

15 Composición 6

ESPECIFICACIONES A T0						
20	Dosificación analítica	Centrifugación	3000 rpm	ND	Aspecto macroscópico	Gel opaco
25	T0: 101,9%		10000 rpm	ND	Viscosidad: $T_{(4s-1)}$ en Pa.s ⁻¹	102

		T1 mes	T2 meses	T3 meses	
30	TA	Viscosidad: $T_{(4 s-1)}$ en Pa.s ⁻¹	107	106	108
35		Aspecto Macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
40		Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
45		Dosificación analítica	102,8%	Sin dosificación	T19 sem.: 104,7%
50	4°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
		Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
55	40°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
		Aspecto microscópico	Conforme	Ligero amarilleo	Conforme
60		Viscosidad: $T_{(4 s-1)}$ en Pa.s ⁻¹	ND	ND	115
65		Dosificación analítica	101,8%	Sin dosificación	T19 sem.: 103%

ES 2 331 811 T3

Ejemplo 4

Optimización del tiempo de solubilización de la fase activa

- 5 a) Realización de tres fases activas; se efectúan dos extracciones de cada de las fases después de un tiempo de agitación definido: 15 min. y 30 min.

	Fase activa Composición 3	Fase activa Composición 4	Fase activa Composición 5
10 Hidroxiestearato de 15 macrogol 15 (Solutol HS15)	2%		
Oleil-macrogol 6 glicéridos		1%	
20 PEG 40 aceite de ricino hidrogenado		3%	
PEG 8		5%	
25 Dimetilisorbida (Arlasolve DMI)			2%
PEG 15 estearil éter (Arlamol E)			2%
30 Butilhidroxitolueno		0,1%	
35 {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hi- droxipropil)-2'-propilbife- nil-3-iloimetil]-2-hidroxi- metilfenil}metanol	0,1%	0,1%	0,1%
40 Etanol	5%	5%	5%
45 Modo operativo	Solubilización del Solutol HS15 en etanol y luego solu- bilización del principio ac- tivo	Homogeneización de todos los solventes en etanol y luego solubilización del principio activo	Homogeneización del Arlasolve DMI y del Arla- mol E en etanol y luego solubi- lización del principio acti- vo
55 Tipo de homogeneización	Magnética	Magnética	Magnética
60 Tiempo de homogeneización de los solventes antes de la adición del compuesto A	30 min.	20 min.	5 min.
65 Cantidad fabricada	Para 1,5 kg de producto acabado		

ES 2 331 811 T3

5	Aspecto macroscópico y microscópico de la fase activa a TA	15 min. de agitación: 1ª extracción fase límpida, ausencia de cristales RAS 20 días 30 min. de agitación: 2ª extracción RAS 20 días
10	Aspecto macroscópico y microscópico de la fase activa tras almacenamiento a 4°C	15 min. de agitación: 1ª extracción RAS 20 días 30 min. de agitación: 2ª extracción RAS 20 días

20 *Conclusión:* esto pone en evidencia la buena solubilización del {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol al cabo de 15 minutos de agitación.

25 b) Se fabrica así la composición 3 con optimización del tiempo de solubilización del {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol en etanol 100 e hidroxistearato de macrogol 15 (15 min.) y se evalúa su estabilidad física:

ESPECIFICACIONES A T0						
30	Dosificación analítica	Centrifugación	3000 rpm	ND	Aspecto macroscópico	Gel espeso opaco
35	Sin dosificación		10000 rpm	ND	Viscosidad: $T_{(4s-1)}$ en Pa.s ⁻¹	261

		T1 mes	T2 meses	T3 meses	
40	TA	Viscosidad: $T_{(4 s-1)}$ en Pa.s-1	ND	ND	248
45		Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
		Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
50	4°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
55		Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
60	40°C	Aspecto macroscópico	Conforme	Conforme	Conforme
		Aspecto microscópico	Conforme	Conforme	Conforme
65		Viscosidad: $T_{(4 s-1)}$ en Pa.s-1	ND	ND	290

ES 2 331 811 T3

Conclusión: buena solubilización del principio activo, sin problemas de recristalización.

Ejemplo 5

5

Optimización del procedimiento

Se fabrican fórmulas de placebo en el reactor (IKA LR 2.ST) (cantidad fabricada 1,5 kg) y se evalúa su estabilidad física.

10

a) *Composición de placebo 3*

15

Fases	Nombre INCI	% de la fórmula
A	Crospolímero de ciclometicona y dimeticona	91,8
A	Palmitato de isopropilo	1,00
A	Dl-alfa-tocoferol	0,10
B	Hidroxiestearato de macrogol 15	2,00
B	Etanol	5,00

20

25

30

Modo operativo

Introducir en la cuba del reactor sucesivamente:

35

b) *Composición de placebo 4*

40

Fases	Nombre INCI	% de la fórmula
A	Crospolímero de ciclometicona y dimeticona	84,9
A	Palmitato de isopropilo	1,00
B	PEG 8	5,00
B	PEG 40 aceite de ricino hidrogenado	3,00
B	Oleíl-macrogol 6 glicéridos	1,00
B	Butilhidroxitolueno	0,10
B	Etanol 100	5,00

45

50

55

60

Modo operativo

En la cuba del reactor, introducir sucesivamente:

65

- crospolímero de ciclometicona y dimeticona (velocidad de agitación 7 rpm);
- palmitato de isopropilo.

ES 2 331 811 T3

Velocidad de agitación 26 rpm, vacío: -0,7 bares.

Introducir luego lentamente la fase solvente:

- 5 - etanol absoluto + oleíl-macrogol 6 glicéridos + PEG 40 aceite de ricino hidrogenado + PEG 8 + butilhidroxitolueno (previamente homogeneizados con agitación magnética durante 20 min.).

Velocidad de agitación 50 rpm y luego incremento a 90 rpm al final de la adición de la fase solvente para una buena homogeneización.

10

Desaireación del producto con agitación lenta, velocidad 10 rpm, vacío: -0,8 bares durante 30 min.

Estabilidad física

15

		T0	T3 meses
20 TA	Viscosidad: $T_{(4\text{ s}^{-1})}$ en Pa.s-1	102	83
	Aspecto macroscópico	Gel espeso opaco	Conforme
25 40°C	Aspecto macroscópico	/	Conforme
	Viscosidad: $T_{(4\text{ s}^{-1})}$ en Pa.s-1	/	95

30

35

Conclusión

- mejor homogeneización de los productos gracias al sistema de agitación (varilla de ancla);

40

- obtención de productos desaireados gracias a la agitación a vacío.

Ejemplo 6

45 *Variación de la concentración de principio activo*

a) Estabilidad física de la composición 3 con variación de la concentración de {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloimetil]-2-hidroximetilfenil}metanol del 0,15% al 0,3% en peso con respecto al peso de la composición total (m/m):

50

Concentración de {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloimetil]-2-hidroximetilfenil}metanol		0,15%	0,2%	0,25%	0,3%
55 TA	Aspecto macroscópico	Gel espeso opaco	Gel espeso opaco	Gel espeso opaco	Gel espeso opaco
60 T0	Viscosidad: $T_{(4\text{ s}^{-1})}$ en Pa.s-1	241	237	213	207

65

ES 2 331 811 T3

5	TA T3 me- ses	Aspecto macroscópico microscópico Viscosidad: $T(4\ s^{-1})$ en Pa.s-1	Conforme 252	Conforme 256	Conforme 238	Conforme 225
10	4°C T3 me- ses	Aspecto macroscópico microscópico	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
15	40°C T3 me- ses	Aspecto macroscópico microscópico Viscosidad: $T(4\ s^{-1})$ en Pa.s-1	Conforme 231	Conforme 256	Conforme 390	Conforme 228

20 b) Estabilidad física de la composición 4 con variación de la concentración de {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxi-metilfenil}metanol del 0,15% al 0,3% (m/m):

25	Concentración de {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxi-metilfenil}metanol		0,15%	0,2%	0,25%	0,3%
30	TA T0	Aspecto macroscópico microscópico Viscosidad: $T(4\ s^{-1})$	Gel espe- so opaco 98	Gel espe- so opaco 107	Gel espe- so opaco 101	Gel es- peso opaco 86
35	TA T3 me- ses	Aspecto macroscópico microscópico Viscosidad: $T(4\ s^{-1})$	Conforme 129	Conforme 112	Conforme 110	Conforme 121
40	4°C T3 me- ses	Aspecto macroscópico microscópico	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
45	40°C T3 me- ses	Aspecto macroscópico microscópico Viscosidad: $T(4\ s^{-1})$	Conforme 114	Conforme 131	Conforme 121	Conforme 121
50						

55 Las composiciones son, pues, estables físicamente para concentraciones de principio activo de entre el 0,15 y el 0,3% (m/m).

60 Ejemplo 5

Estudio de tolerancia local

65 Se condujo un estudio de tolerancia sobre placebos de formulaciones de referencia y de la composición 2.

Tratamiento: aplicación cotidiana del día 1 al día 6 de 20 μ l de la formulación sobre la oreja derecha en ratón Balb/c.

ES 2 331 811 T3

Método de evaluación: Observación clínica y medición del espesor de la oreja del ratón del día 2 al día 12.

Pesada de los animales el día 1 y el día 12.

5 El placebo de la composición 2 no es irritante.

Ejemplo 7

10 *Estudio de tolerancia*

Estudio realizado sobre fórmulas de placebo y la composición 2 (que contiene un 0,1% en peso con respecto al peso total de la composición de {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil}metanol).

15 Tras aplicación tópica cotidiana una vez al día durante 6 días de 20 μ l de la formulación sobre la oreja derecha en ratón Balb/c.

20 La composición 2 induce el mismo perfil de respuesta con una amplitud inferior en aproximadamente un 30% a la del {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil}metanol al 0,1% en etanol; no induce efecto hipercalcemiante ni pérdida alguna de peso.

El placebo de esta misma fórmula no induce respuesta inflamatoria.

25

Ejemplo 8

Estudio de liberación/penetración

30 Objetivo: comparar la absorción percutánea *in vitro* del {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil}metanol radiomarcado a través de la piel humana al 0,1% (m/m) entre la composición 2 y el {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil}-metanol formulado en un vehículo conocido por su gran tolerancia (control).

35 Mientras que la fórmula control es tomada como referencia y da un 100% de absorción del {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil}metanol, la composición 2 da un 224% de absorción del {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil}-metanol.

40 Las composiciones según la invención permiten, pues, una penetración dos veces más importante del principio activo.

45

50

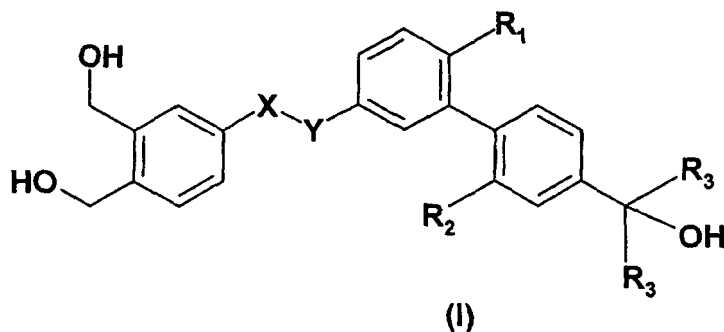
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica anhidra, **caracterizada** por contener un elastómero de organopolisiloxano y, a modo de principio activo, al menos un derivado de la vitamina D, en forma solubilizada, cuyo derivado de la vitamina D responde a la fórmula general (I) siguiente:



donde:

- X-Y representa una unión seleccionada entre las estructuras siguientes:

-CH₂-CH₂-

-CH₂-O-

-O-CH₂-

-CH₂-N(R₄)-

teniendo R₄ los significados dados a continuación;

- R₁ representa un radical metilo o un radical etilo;

- R₂ representa un radical etilo, un radical propilo o un radical isopropilo;

- R₃ representa un radical etilo o un radical trifluorometilo;

- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo o un radical propilo;

dicho elastómero de organopolisiloxano, que no tiene propiedades adhesivas, está formulado en al menos un aceite de silicona volátil seleccionado entre los aceites de poliorganosiloxanos lineales o cíclicos que tienen de 2 a 10 átomos de silicio y llevan eventualmente grupos alquilo o alcoxi de 1 a 22 átomos de carbono;

la cantidad de dicho elastómero de organopolisiloxano es del 70 al 95% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 80 al 95% en peso; y

estando dicha composición en forma de un ungüento o de una pomada.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** por seleccionar el derivado de la vitamina D dentro del grupo constituido por:

1- {5-[4'-(1-Etil-1-hidroxipropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol;

2- {5-[6,2'-Dietil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol;

3- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol;

4- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-isopropilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}metanol;

5- (4-{2-[4'-(1-Etil-1-hidroxipropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]etil}-2-hidroximetilfenil)metanol;

ES 2 331 811 T3

- 6- {4-[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilmethoxi]-2-hidroxiometilfenil}metanol;
- 7- (4-{[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroxiometilfenil)metanol;
- 5 8- [4-({[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]metilamino}metil)-2-hidroxiometilfenil]metanol;
- 9- [4-({Etil-[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]amino}metil)-2-hidroxiometilfenil]metanol;
- 10 10- [4-({[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]propilamino}metil)-2-hidroxiometilfenil]metanol;
- 15 11- (2-Hidroxiometil-4-{2-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]-etil}fenil)metanol;
- 12- {2-Hidroxiometil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-iloximetil]fenil}metanol;
- 20 13- {2-Hidroxiometil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-ilmetoksi]fenil}metanol;
- 14- (2-Hidroxiometil-4-{[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-ilamino]-metil}fenil)metanol;
- 25 15- [2-Hidroxiometil-4-({N-metil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]amino}metil)fenil]metanol;
- 16- [4-({N-Etil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]amino}metil)-2-hidroxiometilfenil]metanol;
- 30 17- [2-Hidroxiometil-4-({[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]-N-propilamino}metil)fenil]metanol;
- 35 18- (4-{2-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]etil}-2-hidroxiometilfenil)metanol;
- 19- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-ilmetoksi]-2-hidroxiometilfenil}metanol;
- 40 20- (4-{[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroxiometilfenil)metanol;
- 21- [4-({[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]metilamino}metil)-2-hidroxiometilfenil]metanol;
- 45 22- [4-({Etil-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]amino}metil)-2-hidroxiometilfenil]metanol;
- 23- [4-({[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]propilamino}metil)-2-hidroxiometilfenil]metanol;
- 50 24- (4-{2-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]etil}-2-hidroxiometilfenil)metanol;
- 25- {4-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil}metanol;
- 55 26- {4-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-ilmetoksi]-2-hidroxiometilfenil}metanol;
- 27- (4-{[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroxiometilfenil)metanol;
- 60 28- [4-({[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]metilamino}metil)-2-hidroxiometilfenil]metanol;
- 65 29- [4-({N-Etil[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)bifenil-3-il]amino}metil)-2-hidroxiometilfenil]metanol;

ES 2 331 811 T3

30- [4-([6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil) bifenil-3-il]-N-propilamino)metil]-2-hidroximetilfenil]metanol;

31- (4-{[4'-(1-Etil-1-hidroxipropil)-6,2'-dimetilbifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroximetilfenil)metanol.

5

3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** por el hecho de que el derivado de la vitamina D es el {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-ilo]metil}-2-hidroximetilfenil]metanol.

10 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** por estar destinada a una aplicación tópica.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** por estar dicho principio activo solubilizado en un solvente.

15

6. Composición según la reivindicación 5, **caracterizada** por seleccionar el solvente dentro del grupo constituido por el etanol absoluto, el oleíl-macrogol 6 glicéridos, el hidroxistearato de macrogol 15, el aceite de ricino hidrogenado PEG 40, el PEG 400, la dimetilisorbida, el PPG 15 estearil éter, el etoxidiglicol, la N-metil-2-pirrolidona y sus mezclas.

20

7. Composición según la reivindicación 5 ó 6, **caracterizada** por ser el solvente una mezcla de etanol absoluto con al menos un cosolvente seleccionado entre el oleíl-macrogol 6 glicéridos, el hidroxistearato de macrogol 15, el aceite de ricino hidrogenado PEG 40, el PEG 400, la dimetilisorbida, el PPG 15 estearil éter, el etoxidiglicol y la N-metil-2-pirrolidona.

25

8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** por incluir un aditivo de tacto seleccionado dentro del grupo constituido por el palmitato de isopropilo, el miristato de isopropilo, el benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅ y sus mezclas.

30

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** por ser la cantidad de derivado de la vitamina D en forma solubilizada del 0,00001 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición.

10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** por ser la cantidad de derivado de la vitamina D en forma solubilizada del 0,0001 al 3% en peso.

35

11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por ser la cantidad de derivado de la vitamina D en forma solubilizada del 0,0003 al 1% en peso.

12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, **caracterizada** por ser la cantidad de solvente del 1 al 25% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 1 al 20% en peso y más particularmente del 1 al 15% en peso.

40

13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** por incluir además un agente antioxidante seleccionado dentro del grupo constituido por el butilhidroxitolueno (BHT), el butilhidroxianisol (BHA), el alfa-tocoferol DL y el galato de propilo.

45

14. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** por incluir un antiirritante lipófilo seleccionado entre el grupo constituido por el acetato de alfa-tocoferol DL, el aceite de árbol del té, el extracto de té verde y el extracto de caléndula.

50

15. Utilización de un elastómero de organopolisiloxano y a modo de principio activo al menos un derivado de la vitamina D de fórmula general (I), estando dicho principio activo en forma solubilizada, para la preparación de una composición farmacéutica anhidra según la reivindicación 1 destinada al tratamiento de la psoriasis.

16. Utilización según la reivindicación 15, donde la composición es tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14.

55

17. Procedimiento de preparación de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado** por comprender las etapas siguientes:

60

a) preparación de la fase A, que contiene el elastómero de organopolisiloxano eventualmente mezclado con un aceite de silicona adicional y/o un aditivo de tacto, hasta la homogeneidad;

b) preparación de la fase B por mezcla de al menos un derivado de vitamina D de fórmula general (I) con el solvente hasta la homogeneización;

65

c) incorporación de la fase B a la fase A y luego homogeneización hasta la obtención de un gel homogéneo.

ES 2 331 811 T3

18. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado** por el hecho de que el solvente es el etanol.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** por incluir al inicio de la etapa b) una etapa de mezcla de los diferentes cosolventes en etanol, antes de la introducción del principio activo derivado de vitamina D.

5

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 a 19, **caracterizado** por ser realizado en frío.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65