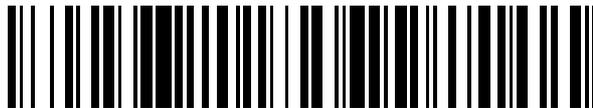


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 520**

21 Número de solicitud: 201331939

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 17/12 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.12.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

01.07.2015

71 Solicitantes:

**LABORATORIOS VIÑAS S.A. (100.0%)
Provença 386
08025 Barcelona ES**

72 Inventor/es:

**BUXADÉ VIÑAS, Antonio;
ALBREDÀ PLAZA, Montserrat;
CÁNOVAS UBERA, Miguel y
CONCHILLO TERUEL, Antonio**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

54 Título: **Composición farmacéutica de aplicación tópica en forma de suspensión de micronizado y método y usos correspondientes**

57 Resumen:

Composición farmacéutica de aplicación tópica en forma de suspensión de micronizado y método y usos correspondientes. La presente invención describe una formulación farmacéutica en forma de suspensión estable, para uso tópico, en la que se formulan ácidos orgánicos micronizados y partículas orgánicas micronizadas con efecto "soft peeling", en un medio a base de polisiloxanos para el tratamiento de la hiperqueratosis en cuero cabelludo.

ES 2 539 520 A1

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de aplicación tópica en forma de suspensión de micronizado y método y usos correspondientes.

5

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una suspensión de agentes activos micronizados y de partículas orgánicas micronizadas con efecto "soft peeling" en una mezcla de polisiloxanos volátiles y alquilreticulados, útil como composición farmacéutica para el tratamiento de la hiperqueratosis del cuero cabelludo originada por enfermedades como la psoriasis, el liquen plano, la dermatitis seborreica, la queratosis actínica y similares.

10

Estado de la técnica

15

La hiperqueratosis consiste en un aumento del espesor del estrato córneo por una excesiva cohesión de las células córneas o corneocitos. Puede presentarse en diferentes localizaciones y grados variados de intensidad, siendo la aparición en el cuero cabelludo frecuente.

En los tratamientos cosméticos y terapéuticos de la piel han sido utilizados un gran número de sustancias químicas y materiales físicos. Es conocido el uso de ácidos por su actividad química exfoliante, así como el uso de materiales sólidos por su acción física como abrasivos en forma de polvo o suspendidos en distintas formulaciones, dependiendo de la zona a tratar.

También en las formulación cosmética y farmacéutica es frecuente la utilización de mezclas de polisiloxanos (también denominados siliconas), solos o asociados con otros compuestos grasos, para la obtención de preparaciones semisólidas anhidras con una alta inercia química (compatibles, estables, poco sensibles a la temperatura, etc.), gran extensibilidad y fáciles de aplicar sobre la piel.

30

Así por ejemplo en la patente US 2005/0112072 se da a conocer una formulación compleja de polisiloxanos conteniendo diversos ingredientes activos: polifenol, ácido salicílico, vitaminas, enzimas, extractos botánicos, etc., que también comprende partículas de 2 a 10 micrómetros de polisiloxano híbrido y una base (vehículo) oleosa de aceite, ceras y agentes gelificantes para el tratamiento y limpieza de la piel

35

US 5.449.519 presenta una composición cosmética con actividad anti-acné a base de compuestos queratolíticos con un grupo ácido complejado iónicamente, entre ellos el ácido salicílico, con un vehículo o base polimérica en la que es imprescindible la presencia de grupos hidroxilo o amino para la complejación.

40

US 5.145.685 describe una formulación, para el tratamiento, a base de partículas de 1 micrómetro de promedio, obtenidas por polimerización in situ a partir de monómeros monoinsaturados y monómeros poliinsaturados de tipo acrilato en presencia de agentes activos antimicrobianos: peróxido de benzoilo, ácido salicílico y resorcinol, y de polisiloxanos volátiles que son absorbidos en las partículas para su posterior liberación, permitiendo los polímeros, además, la absorción del exceso de grasa.

45

ES 2.322.836 describe una composición farmacéutica de aplicación tópica, en forma de pomada, conteniendo ácido salicílico como agente queratolítico para el tratamiento del acné, que se formula en una base de polisiloxano lineal de bajo grado de polimerización, un cuerpo graso espesante, un agente emoliente parafínico y material sólido como el óxido de silicio como agente absorbente de grasa.

50

5 US 6.103.250 describe composiciones cosméticas anhidras antitranspirantes, formulada, con hasta un 40% de partículas sólidas en una base de elastómeros de polisiloxano polares como emulsionantes conteniendo grupos polares o hidroxílicos, con el fin de mejorar las características estéticas de las formulaciones. En particular se presentan formulaciones con ácido ascórbico. Además, como fase no polar se emplean aceites polares no volátiles (ésteres, triglicéridos, glicéridos de ácidos grasos, hidrocarburos, aceites fluorados, polisiloxanos no volátiles), y volátiles (polisiloxanos volátiles, hidrocarburos); sólidos y semisólidos no polares, en suspensión, como ceras y polímeros sintéticos y otros ingredientes, tipo polioles, humectantes, etc. Resultando finalmente formulaciones de composición muy compleja.

10 EP 295.886 expone una composición "scrub" como limpiadora para la piel a base de partículas de polisiloxano como elemento más eficaz que la partículas orgánicas e inorgánicas. Se formula con agua y surfactantes de tipo ésteres de ácidos grasos de sorbitoles.

15 Por consiguiente, es obvio el interés en el campo cosmético y farmacéutico por la formulación a base de elastómeros o polímeros de polisiloxano es decir de polisiloxanos con grado elevado de polimerización que dan lugar a elastómeros, gomas, resinas, etc., las cuales son obtenidas, o formuladas previamente, a partir de polisiloxanos volátiles antes de su incorporación a la composición final.

20 También se hace evidente la abundante formulación de polisiloxanos en fórmulas que comprenden agentes emulsionantes, dispersantes o estabilizantes a base de compuestos grasos y/o hidrocarburos parafínicos. Sin embargo, la presencia de este tipo de compuestos puede derivar en desventajas al no favorecer, ni facilitar, la acción de los agentes activos químicos y físicos en el tratamiento de las placas de hiperqueratosis, o incluso contraproducentes en hiperqueratosis de origen seborreico.

Exposición de la Invención

30 La presente invención describe una composición farmacéutica en forma de suspensión estable, para uso tópico, que comprende por lo menos un ácido orgánico sólido micronizado y, preferentemente, partículas orgánicas micronizadas con efecto "soft peeling", en un medio a base de polisiloxanos. La composición es apta para el tratamiento de la hiperqueratosis en cuero cabelludo.

35 En relación con las cuestiones y complejidades anteriormente expuestas, los inventores de esta solicitud de patente han descubierto que es posible, sin necesidad de utilizar agentes grasos ni parafínicos, así como tampoco polisiloxanos reticulados con agentes reticulantes de tipo también polisiloxanado, la formulación de composiciones farmacéuticas anhidras y simples, en forma de suspensión de partículas con buenas cualidades de formulación galénico-farmacéuticas y terapéuticas, al combinar el efecto de peeling químico de ácidos orgánicos sólidos micronizados de pKa inferior a 4, con el efecto de peeling mecánico o scrub aportado por partículas orgánicas micronizadas, también en suspensión.

45 Preferentemente la composición está formulada, especialmente para su aplicación en el tratamiento de la hiperqueratosis del cuero cabelludo, con una mezcla de polisiloxanos, con un agente polisiloxano de alto peso molecular que es un alquilpolisiloxano reticulado no de tipo polisiloxánico, sino de tipo alquílico saturado y, por tanto, de cadena que contiene sólo carbono e hidrógeno, lo que aporta menor polaridad y proporciona alta viscosidad, contribuyendo así a unas características galénicas ventajosas: no fluye fuera de la zona hiperqueratolítica aplicada, no mancha ni engrasa el cabello, permite una extensibilidad del producto controlada en la zona de aplicación debido a esa mayor viscosidad y tiene un rápido secado, dejando un mínimo de residuo sin brillo en el área tratada.

5 Con los ácidos orgánicos micronizados se puede penetrar más fácilmente en las placas queratolíticas para llevar a cabo una acción exfoliante de tipo químico, menos agresiva que la de los ácidos totalmente disueltos -a veces irritantes en función del origen y grado de la hiperqueratosis-. Las partículas abrasivas en suspensión permiten, por una parte, un grado de exfoliación suave y fina, o más grosero, en función del tamaño de la partícula utilizada. El grado de exfoliación es importante para reducir la placa de hiperqueratosis y la dureza de las partículas utilizada es esencial para ese grado. Así las partículas a base de cera vegetal, como las de carnauba o jojoba, son más blandas que la de polímeros orgánicos como el polietileno o las poliamidas; otras, como las de azúcar o las de sal, al ser cristalinas son más duras que las anteriores, e igualmente las de sílice. Por consiguiente, es importante la selección por dureza, tamaño y concentración de las partículas para conseguir el efecto exfoliante deseado. Por otra parte, también hay que considerar, en la selección, el estado de la zona de hiperqueratosis, puesto que puede haber grados distintos de irritación o inflamación de ésta, pudiéndose formular, para casos extremos de sensibilidad, una composición exenta de partículas "soft peeling". Por otra parte, el uso de partículas abrasivas de un tamaño superior al de los ácidos, permite un efecto de presión mecánica sobre las partículas de los ácidos que ayuda a la penetración de éstos.

20 La presente invención se refiere también al proceso de obtención de la formulación objeto de la patente. La combinación y proporción de polisiloxanos, así como el tipo de polímero reticulado y el tamaño de partícula de los agentes activos ácidos orgánicos, permite una formulación en forma de suspensión estable, sin ser requerido ningún tratamiento previo de disolución o suspensión de éstos en ningún otro vehículo o disolvente. Tras la adición previa de los ácidos orgánicos, para obtener el efecto complementario al de los ácidos, la incorporación de los de agentes orgánicos sólidos con efecto "soft peeling", permite mantener la estabilidad de la formulación.

Es también objeto de la invención el proceso de obtención de la formulación.

30 **Descripción detallada de unas formas de realización de la Invención**

La presente invención describe una composición farmacéutica en forma de suspensión, para uso tópico, que comprende por lo menos un ácido orgánico sólido micronizado, con un pKa inferior a 4, y, preferentemente, partículas orgánicas con efecto "soft peeling", en un medio a base de polisiloxanos, para el tratamiento de la hiperqueratosis de cuero cabelludo.

Los ácidos orgánicos sólidos son preferentemente aromáticos o alquílicos, monocarboxílicos o dicarboxílicos, ventajosamente monohidroxilados.

40 Entre los agentes activos ácidos con un pKa inferior a 4 son preferidos los siguientes: ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido salicílico y el ácido mandélico.

45 Preferentemente el tamaño de partícula de los ácidos orgánicos descritos debe ser tal que contenga, al menos, un 50% de partículas con un tamaño inferior a los 25 micrómetros y la concentración a la que puede estar presente puede ser entre el 5% y el 30%, preferiblemente entre el 8% y el 18%.

50 Los agentes activos ácidos pueden formularse en la composición individualmente o como mezclas. Preferentemente la concentración total como mezcla no superará las concentraciones indicadas.

Los agentes activos "soft peeling" mecánico –con propiedades exfoliantes suaves-objeto de la invención son partículas orgánicas, inertes y neutras, pudiendo ser esféricas o no, pero siendo

preferiblemente no esféricas, por su mayor poder abrasivo, de tamaño inferior a 400 micrómetros, preferiblemente inferior a 200 micrómetros; y su concentración siendo preferiblemente inferior al 10% en peso, respecto del peso total de la composición.

5 Los agentes activos con efecto "soft peeling" pueden formularse en la composición individualmente o como mezclas. La concentración total como mezcla no superará las concentraciones indicadas.

10 La densidad de los agentes activos con efecto "soft peeling" debe estar comprendida entre 0,90 y 1,15 g/cm³, preferiblemente entre 0,95 y 1,05 g/cm³.

15 Entre los agentes activos "soft peeling" se prefieren los de materiales de poliamida, como el nylon®, y los polietilenos, y entre los polietilenos, los de alta densidad. El color de estos agentes puede ser cualquiera de los que están comercializados, pero son preferidos los blancos o los incoloros.

La base de polixilosanos es una mezcla de polixilosanos volátiles y polisiloxanos de alto grado de polimerización no volátiles.

20 Los polixilosanos volátiles utilizados tienen preferentemente la fórmula



o



25 Preferiblemente se seleccionan polisiloxanos volátiles de grado farmacéutico con $n = 3, 4, 5$ ó 6 y más preferiblemente polisiloxanos cíclicos. La cantidad a utilizar puede estar comprendida entre el 60% y el 90%, pero se prefiere entre el 75% y el 85% en peso, respecto del peso total de la composición.

30 Los polisiloxanos de mayor grado de polimerización no volátiles preferidos para la invención son los alquilpolisiloxanos reticulados o alquilpolisiloxanos elastómeros de alto peso molecular, en los que el polímero base reticulado es el dimetilmethylhidrogenosiloxano y el agente reticulante que une las cadenas de dimetilmethylhidrogenosiloxano no es de tipo silíceo (polixilosano), sino alquílico (cadena que sólo contiene carbono e hidrógeno) que aporta así menos polaridad.

35 Como agentes reticulantes son preferidos los alquildienos con los grupos insaturados en extremos de cadenas de C_4 a C_{16} , preferiblemente de C_4 a C_8 , y más preferiblemente: como C_5 el 1,4-pentadieno, como C_6 el 1,5-hexadieno y como C_7 el 1,6-heptadieno.

40 La cantidad a utilizar de polisiloxano reticulado preferentemente está comprendida entre el 3% y el 15%, dependiendo de la viscosidad final requerida de la composición, y preferiblemente entre el 6% y el 12% en peso, respecto del peso total de la composición.

45 La base de polisiloxanos puede prepararse a partir de los componentes individuales comerciales, o utilizando mezclas comerciales que pueden ser compensadas, hasta la cantidad total deseada, por adición de las cantidades necesarias de los componentes individuales.

50 La viscosidad de la suspensión estará preferentemente comprendida entre 200.000 y 400.000 centipoises. En función del tipo de ácido orgánico seleccionado para la suspensión, así como del tamaño final de las partículas, la viscosidad puede ser corregida o ajustada modificando la concentración de alquilpolisiloxano reticulado utilizado en la formulación o mediante uso de otro de cadena reticulante diferente en el número de carbonos (C_4 a C_{16}).

5 La invención también hace referencia al proceso de fabricación de la composición farmacéutica descrita en forma de suspensión de micronizado, caracterizada porque el agente activo micronizado y las partículas “soft peeling” (si las hay) son adicionadas en la fase final, sobre la mezcla de polisiloxanos, y sin preformulación o uso de ningún vehículo adicional ni de disolvente.

10 El proceso de fabricación se caracteriza porque la mezcla de polisiloxanos se realiza preferentemente a una temperatura comprendida entre 20 °C y 40 °C y con una agitación inferior a las 50 rpm.

15 La adición del agente activo ácido se realiza ventajosamente adicionando el sólido directamente, manteniendo la temperatura de la mezcla de polisiloxanos entre los valores indicados para su formulación y a una velocidad de agitación inferior a los 30 rpm.

La adición del agente “soft peeling” se realiza preferentemente adicionando el producto directamente, manteniendo la temperatura de la mezcla de polisiloxanos entre los valores indicados para su formulación y a una velocidad de agitación inferior a los 30 rpm.

20 La formulación obtenida en las condiciones descritas y con los componentes seleccionados es una composición esencialmente anhidra

También pueden estar presentes en la composición otros componentes minoritarios, como, perfumes, pigmentos, etc., de uso habitual en este tipo de formulaciones.

25 **Ejemplos**

Ejemplo 1 (formulación 1)

30 En un reactor se adicionan 0,30 kg de polisiloxano reticulado (Dimetilmetilhidrogenosiloxano/1,5-hexadieno) y se calienta a 35 °C. Cuando ha sido alcanzada la temperatura se adicionan, lentamente, a 40 rpm, 3,3 kg de ciclometicona (Ciclopentasiloxano) y se mantiene la agitación hasta homogeneización total.

35 Una vez homogeneizada la mezcla, se adicionan, lentamente, a 30 rpm, 0,30 kg de Ácido málico (100 % < 70 µm, 50 % < 25 µm) y se mantiene la agitación y la temperatura hasta que se consigue una dispersión total y homogénea del ácido.

40 Una vez conseguida la dispersión homogénea del ácido, lentamente, a 30 rpm, 0,10 kg de polvo micronizado de PE-HD (polietileno de alta densidad, del inglés polyethylene – high density) (50-200 µm) y se mantiene la agitación y la temperatura hasta que se consigue una dispersión total de las partículas de PE-HD.

45 Se deja, al menos 60 minutos a 10 rpm y el tiempo adicional necesario hasta conseguir la temperatura ambiente, a la que puede ser vaciada y envasada.

50 En la tabla 1 se muestra la formulación 1 y una formulación 3 que ha sido realizada con el mismo procedimiento que la formulación 1, simplemente sustituyendo los 0,30 kg de ácido málico por 0,25 kg de ácido salicílico y modificando las cantidades de polisiloxano reticulado y del PE-HD.

Ejemplo 2 (formulación 4)

5 En un reactor se adicionan 3,0 kg de elastómero preformulado (es decir, de polisiloxano reticulado mezclado o disuelto en un polisiloxano volátil) (Dow Corning® ST Elastomer 10) y se calienta a 35 °C. Cuando ha sido alcanzada la temperatura se adicionan, lentamente, a 40 rpm, 0,5 kg de ciclometicona (Ciclopentasiloxano) y se mantiene la agitación hasta homogeneización total.

10 Una vez homogeneizada la mezcla, se adicionan, lentamente, a 30 rpm, 0,30 kg de Ácido mandélico (100 % < 70 µm, 50 % < 25 µm) y se mantiene la agitación y la temperatura hasta que se consigue una dispersión total y homogénea del ácido.

15 Una vez conseguida la dispersión homogénea del ácido, lentamente, a 30 rpm, 0,20 kg de polvo micronizado de Nylon® (50- 200 µm) y se mantiene la agitación y la temperatura hasta que se consigue una dispersión total de las partículas de Nylon®.

Se deja, al menos 60 minutos a 10 rpm y el tiempo adicional necesario hasta alcanzar la temperatura ambiente, a la que puede ser vaciada y envasada.

20 En la tabla 1 se muestra la formulación 4 y una formulación 2 que ha sido realizada con el mismo procedimiento que la formulación 4, simplemente sustituyendo los 0,30 kg de ácido mandélico por 0,30 kg de ácido málico y modificando las cantidades de elastómero preformulado y eliminando el Nylon®.

25 Tabla 1:

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Ciclometicona (Ciclopentasiloxano)	3,3 kg	1,2 kg	3,3 kg	0,5 kg
Polisiloxano reticulado (Dimetilmetilhidrogenosiloxano/1,5-hexadieno)	0,30 kg		0,25 kg	
Elastómero preformulado (Dow Corning® ST Elastomer 10)		2,50 kg		3,0 kg
Ácido málico (100 % < 70 µm 50 % < 25 µm)	0,30 kg	0,30 kg		
Ácido salicílico (100 % < 70 µm 50 % < 25 µm)			0,40 kg	
Ácido mandélico (100 % < 70 µm 50 % < 25 µm)				0,30 kg
PE-HD (50-200 µm)	0,10 kg		0,05 kg	
Nylon® (50- 200 µm)				0,20 kg
Peso total	4,0 kg	4,0 kg	4,0 kg	4,0 kg

Ejemplo 3: Estabilidad

5 En la tablas 2, 3, 4 y 5 se adjuntan los resultados de los ensayos de estabilidad de las formulaciones anteriores realizados a temperatura ambiente y a los 9 meses de su formulación.

Tabla 2: Tiempo: 9 meses a temperatura ambiente

Formulación	Ácido málico (contenido %)	Características Galénicas	
		Organolépticas	Físico-químicas
1	7,3	Sin olores extraños y sin cambios de color.	No hay separación de fases ni exudados. Parámetros dentro de especificaciones. Viscosidad: 235.000 cps

10 Tabla 3: Tiempo: 9 meses a temperatura ambiente

Formulación	Ácido málico (contenido %)	Características Galénicas	
		Organolépticas	Físico-químicas
2	7,6	Sin olores extraños y sin cambios de color.	No hay separación de fases ni exudados. Parámetros dentro de especificaciones. Viscosidad: 250.000 cps

Tabla 4: Tiempo: 9 meses a temperatura ambiente

Formulación	Ácido Salicílico (contenido %)	Características Galénicas	
		Organolépticas	Físico-químicas
3	10,2	Sin olores extraños y sin cambios de color.	No hay separación de fases ni exudados. Parámetros dentro de especificaciones. Viscosidad: 280.000 cps

15

Tabla 5: Tiempo: 9 meses a temperatura ambiente

Formulación	Ácido Salicílico (contenido %)	Características Galénicas	
		Organolépticas	Físico-químicas
4	9,8	Sin olores extraños y sin cambios de color.	No hay separación de fases ni exudados. Parámetros dentro de especificaciones. Viscosidad: 265.000 cps

Los resultados de estabilidad muestran cómo las formulaciones descritas son estables durante un período prolongado de tiempo (9 meses) a temperatura ambiente; tanto en relación con el principio activo como a las características galénicas de la formulación.

REIVINDICACIONES

- 5 1 - Composición farmacéutica de aplicación tópica en forma de suspensión de micronizado, caracterizada porque comprende un ácido orgánico sólido micronizado, con un pKa inferior a 4, en un medio a base de polisiloxanos, apta para el tratamiento de la hiperqueratosis en cuero cabelludo.
- 2 – Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende, adicionalmente, partículas orgánicas micronizadas,
- 10 3 - Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el 50% del ácido orgánico que está disperso en forma micronizada tiene un tamaño de partícula inferior a 25 micrómetros, y porque dicha composición comprende entre el 5% y el 30 %, preferiblemente entre el 8% y 18% en peso, respecto del total de la composición, de dicho ácido orgánico.
- 15 4 - Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho ácido orgánico micronizado es un ácido orgánico aromático o alquílico, monocarboxílico o dicarboxílico, y preferiblemente monohidroxilado.
- 20 5 - Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque dicho ácido orgánico es un ácido orgánico del grupo formado por ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido salicílico y el ácido mandélico.
- 25 6 - Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizada porque dichas partículas orgánicas micronizadas, que están dispersas en forma micronizada, tienen un tamaño de partícula inferior a 400 micrómetros, preferiblemente inferior a 200 micrómetros, y dicha composición tiene una concentración de dichas partículas orgánicas inferior al 10% en peso, respecto del peso total de la composición.
- 30 7 - Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque dicha base de polisiloxanos es una mezcla de un polixilosano volátil y un polisiloxano de mayor grado de polimerización y no volátil.
- 35 8 - Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque dicho polixilosano volátil tiene la fórmula
- 40 $[(\text{CH}_3)_{2n+2}\text{Si}_n\text{O}_{n-1}]$ (lineal)
- o
- 40 $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$ (cíclicas)
- donde, preferiblemente, $n = 3, 4, 5$ ó 6
- 45 9 – Composición según la reivindicación 8, caracterizada porque dicho polisiloxano volátil es cíclico.
- 50 10 – Composición según una de las reivindicaciones 8 ó 9, caracterizada porque comprende entre el 60% y el 90% en peso, respecto del peso total de la composición, de dicho polisiloxano volátil, y preferiblemente comprende entre el 75% y el 85% en peso, respecto del peso total de la composición, de dicho polisiloxano volátil.

- 5 11 - Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque dicho polisiloxano de mayor grado de polimerización y no volátil es un alquilpolisiloxano reticulado en el que el polímero base reticulado es el dimetilmethylhidrogenosiloxano y el agente reticulante que une cadenas de dimetilmethylhidrogenosiloxano es un alquildieno.
- 12 - Composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque el agente reticulante es un alquildieno de polisiloxano polimérico con los grupos insaturados en extremos de cadenas C₄ a C₁₆, preferiblemente C₄ a C₈.
- 10 13 - Composición farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada porque el agente reticulante es 1,4-pentadieno, 1,5-hexadieno o 1,6-heptadieno.
- 15 14 - Composición farmacéutica según la reivindicación 1, 6, 7, 8 y 9 caracterizada porque comprende entre 3% y el 15% en peso, respecto del peso total de la composición, de alquilpolisiloxano reticulado, preferiblemente entre el 6% y el 12% en peso, respecto del peso total de la composición.
- 20 15 - Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, caracterizada porque la densidad de dichas partículas orgánicas está comprendida entre 0,90 y 1,15 g/cm³, preferiblemente entre 0,95 y 1,05 g/cm³.
- 25 16 - Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, caracterizada porque dichas partículas orgánicas son de poliamida o de polietileno, preferentemente polietileno de alta densidad.
- 17 - Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada porque la viscosidad de la composición está comprendida entre 200.000 y 400.000 centipoises.
- 30 18 - Método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque se dispersa dicho ácido orgánico sólido micronizado, de pKa inferior a 4, en una base de polisiloxanos mezcla de polixilosanos volátiles y polisiloxanos de mayor grado de polimerización y no volátiles.
- 35 19 - Método según la reivindicación 18, caracterizado porque las partículas orgánicas micronizadas se dispersan en una base de polisiloxanos mezcla de polixilosanos volátiles y polisiloxanos de mayor grado de polimerización y no volátiles y ácidos orgánicos micronizados dispersos en la base de polisiloxanos.
- 40 20 - Método según una de las reivindicaciones 18 ó 19, caracterizado porque en el que los ácidos orgánicos micronizados se dispersan a una concentración comprendida entre el 5% y el 30% en peso, respecto del peso total de la composición, preferentemente a una concentración comprendida entre el 8% y el 18% en peso, respecto del peso total de la composición.
- 45 21 - Método según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizado porque las partículas orgánicas sólidas se dispersan a una concentración inferior al 10% en peso, respecto del peso total de la composición.
- 50 22 - Método según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, caracterizado porque la base de polisiloxanos contiene un polisiloxano volátil con una concentración comprendida entre el 60% y el 90% en peso, respecto del peso total de la composición, preferentemente con una concentración del 75% al 85% en peso, respecto del peso total de la composición.
- 23 - Método según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, caracterizado porque la base de polisiloxanos comprende un polisiloxano reticulado con una concentración comprendida entre

el 3% y el 15% en peso, respecto del peso total de la composición, preferentemente con una concentración comprendida entre el 6% y el 12% en peso, respecto del peso total de la composición.

- 5 24 - Método según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, caracterizado porque las partículas orgánicas sólidas se incorporan a la composición una vez dispersos los ácidos orgánicos sólidos micronizados en los demás componentes.
- 10 25 – Método según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 24, caracterizado porque se ajusta la viscosidad de la composición variando la concentración de alquopolisiloxano reticulado y el tipo de agente reticulante que proporciona la cadena reticulante.
- 15 26 - Uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para preparar un preparado farmacéutico para el tratamiento de la hiperqueratosis del cuero cabelludo.



- ②① N.º solicitud: 201331939
②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.12.2013
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2322836 A1 (VINAS LAB) 29.06.2009, página 3, línea 42 – página 4, línea 29; ejemplo 1.	1,3-5,7-9,17,18, 20,25,26
A	US 6200964 B1 (SINGLETON LAURA C et al.) 13.03.2001, columna 1, líneas 35-63; columna 2, línea 62 – columna 3, línea 7; columna 3, línea 26 – columna 4, línea 8; ejemplo 1.	1-26
A	US 6146664 A (SIDDIQUI MUKHTAR) 14.11.2000, columna 3, líneas 46-66; ejemplos 1-4; Tabla 7.	1-26
A	US 6069169 A (PTCHELINTSEV DMITRI et al.) 30.05.2000, ejemplo 3.	1-26

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.01.2015

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/10 (2006.01)
A61K31/19 (2006.01)
A61K47/34 (2006.01)
A61P17/12 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.01.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2, 3, 6, 10-16, 19, 21-24	SI
	Reivindicaciones 1, 4, 5, 7-9, 17, 18, 20, 25, 26	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 2, 6, 10-16, 19, 21-24	SI
	Reivindicaciones 1, 3-5, 7-9, 17, 18, 20, 25, 26	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2322836 A1 (VINAS LAB)	29.06.2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición farmacéutica de aplicación tópica en forma de suspensión de micronizado caracterizada porque comprende un ácido orgánico sólido micronizado con un pKa inferior a 4, en un medio a base de polisiloxanos; así como a su método de preparación y su uso en el tratamiento de la hiperqueratosis del cuero cabelludo.

El documento D01 divulga una composición farmacéutica en forma de pomada anhidra para uso tópico, en la que se formula ácido salicílico como agente queratolítico en un medio a base de polisiloxanos. La composición comprende ácido salicílico (con un tamaño de partícula inferior a 100 micrómetros en una concentración entre 1 y 20% del peso total de la formulación) y al menos una dimeticona (3-15%), un componente graso espesante, un agente emoliente, una silicona volátil (25-35% ciclometicona) y un agente particulado (0,1- 3% de partículas a base de óxido de silicio) (página 3, líneas 42-44, 52-55; página 4, líneas 9-15). Las formulaciones se preparan dispersando el ácido salicílico, y posteriormente el agente particulado, sobre la mezcla homogénea del resto de los componentes (ejemplo 1).

A la vista del documento D01 se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1, 4, 5, 7-9, 17, 18, 20, 25, 26 no es nueva (Artículo 6.1 L.P.).

Respecto a la reivindicación 3, relativa al porcentaje de ácido orgánico micronizado con un tamaño de partícula inferior a 25 micrómetros, se considera que no posee actividad inventiva, en ausencia de un efecto técnico sorprendente o una ventaja técnica asociada a dicha selección (Artículo 8.1 L.P.).

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen composiciones farmacéuticas de aplicación tópica en forma de suspensión de un micronizado de un ácido orgánico sólido con un pKa inferior a 4, en las que el medio a base de polisiloxanos esté constituido por una mezcla de polisiloxanos volátiles y alquilreticulados con las características detalladas en las reivindicaciones 10-14 de la solicitud.

Igualmente, no se han encontrado documentos que divulguen composiciones farmacéuticas con las características recogidas en la reivindicación 1 de la solicitud, que incorporen partículas de tamaño micrométrico y naturaleza orgánica, aptas para el tratamiento de la hiperqueratosis del cuero cabelludo.

Por ello, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 2, 6, 10-16, 19, 21-24 es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).