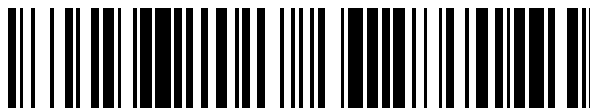


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 655**

21 Número de solicitud: 201431948

51 Int. Cl.:

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 17/12 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

29.12.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.06.2016

Fecha de la concesión:

23.02.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

02.03.2017

73 Titular/es:

**LABORATORIOS VIÑAS S.A. (100.0%)
Provença 386
08025 Barcelona (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, para uso tópico, de ácido salicílico micronizado a alta concentración y método y uso correspondientes**

57 Resumen:

Composición farmacéutica, para uso tópico, de ácido salicílico micronizado a alta concentración y método y uso correspondientes. Composición farmacéutica en forma de suspensión estable como pasta o gel anhidros, para uso tópico, de ácido salicílico micronizado a concentración alta que contiene como agente dispersante y estabilizante de la formulación un polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales. La formulación se lleva a cabo, además, en una base de siliconas o polisiloxanos. La composición es apta para el tratamiento de las hiperqueratosis cutáneas.

ES 2 575 655 B1

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, PARA USO TÓPICO, DE ÁCIDO
SALICÍLICO MICRONIZADO A ALTA CONCENTRACIÓN Y MÉTODO Y
USO CORRESPONDIENTES

5

DESCRIPCIÓN

Campo de la Invención

- 10 La invención se refiere a una suspensión de ácido salicílico micronizado a
concentración alta en forma de pasta o gel anhidros que contiene como agente
dispersante y estabilizante de la formulación un polidimetilsiloxano con grupos
hidroxilo terminales, útil como composición farmacéutica para el tratamiento de las
hiperqueratosis cutáneas originadas por enfermedades como la psoriasis, el liquen
15 plano, la dermatitis seborreica, la queratosis actínica y similares.

Estado de la técnica

- 20 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.
- 25 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
orgánicos por su actividad química exfoliante, entre los que se encuentra el ácido
salicílico, así como el uso de materiales sólidos por su acción física como abrasivos
(efecto “peeling”) en forma de polvo o suspendidos en distintas formulaciones,
30 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
5 con una alta inercia química (compatibles, estables, poco sensibles a la temperatura, etc.), gran extensibilidad y fáciles de aplicar sobre la piel.

Así por ejemplo en la patente JP 2009234993 se describe una composición de ácido salicílico, de hasta el 7%, como emulsión “water-in-oil” en la que se consigue una
10 estabilidad temporal mediante su formulación en una mezcla de polímeros de polisiloxanos de tipo poliéter de distinto peso molecular.

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

20 La patente EP 719.540 presenta una composición cosmética dermatológica para el tratamiento de la queratosis actínica y del envejecimiento de la piel, en forma de emulsión de “water-in-oil” con un contenido de hidroxiaácidos, entre ellos el ácido salicílico, de hasta el 30% en una silicona polioxialquilenada utilizando como emulsionantes ésteres y éteres alquilénicos de polioles.

25 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
30 material sólido como el óxido de silicio como agente absorbente de grasa.

US 6.200.964 describe un gel de silicona para el tratamiento del acné a base de ácido salicílico y sílica porosa como agente queratolítico formulada en una silicona volátil y un polímero de silicona, al que en su formulación se puede incorporar dioctanotato de neopentilglicol/diisoestearato o formular como emulsión “water-in-silicone”.

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.

En la solicitud de patente ES P201331939 se presenta una composición farmacéutica de aplicación tópica conteniendo ácidos orgánicos micronizados y partículas de polietileno o de poliamida con efecto “peeling” como agentes queratolíticos en una mezcla de polisiloxanos volátiles y reticulados no volátiles.

Por consiguiente, es manifiesto el interés en el campo cosmético y farmacéutico por la formulación a base de polímeros de polisiloxano (elastómeros, gomas, resinas, etc.), solos o combinados con otros polisiloxanos volátiles o formando parte de fórmulas que contienen agentes emulsionantes, dispersantes o estabilizantes a base de compuestos grasos y/o hidrocarburos parafínicos. Sin embargo, la presencia de estos últimos compuestos puede derivar en inconvenientes, como ser contraproducentes en hiperqueratosis de origen seborreico, o con frecuencia no resultar agradable a los pacientes por su tacto y aspecto en zonas de la piel expuestas a la vista, lo que suele llevar al “no cumplimiento terapéutico”.

Por el contrario, son de interés actual las formulaciones más simples, exentas de compuestos grasos y con acción queratolítica eficaz en el tratamiento de las placas de queratosis o hiperqueratosis de distinto origen.

30

Exposición de la Invención

La presente invención describe una composición farmacéutica en forma de
5 suspensión estable como pasta o gel anhidros, para uso tópico, de ácido salicílico
micronizado a concentración alta, que contiene como agente dispersante y
estabilizante de la formulación un polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo
terminales. La composición es apta para el tratamiento de las hiperqueratosis
cutáneas.

10

En relación con las cuestiones y complejidades anteriormente expuestas, los
inventores de esta solicitud de patente han descubierto que es posible la obtención de
formulaciones farmacéuticas anhidras más simples: exentas de agentes grasos o
parafínicos, o de materiales sólidos por su acción física como abrasivos (efecto
15 “peeling”) en forma de polvo o suspendidos en distintas formulaciones, con buenas
calidades de formulación galénico-farmacéuticas y terapéuticas, al formular ácido
salicílico micronizado a una alta concentración en una base de siliconas cuando es
utilizado como agente dispersante un polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo
terminales a baja concentración.

20

Las formulaciones con carga alta de ácido salicílico suelen presentar problemas de
estabilidad como consecuencia de su alta concentración. Sin embargo,
sorprendentemente, la estabilidad de la formulación de alto contenido en ácido
salicílico micronizado (mayor del 30%) y su capacidad terapéutica, en ausencia de
25 componentes grasos y/o hidrocarburos parafínicos y de materia sólida abrasiva, se
consigue por la presencia a una concentración baja, igual o inferior al 2%, de
polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales en una mezcla de siliconas o
polisiloxanos que requiere un alto contenido de polisiloxanos volátiles (mayor del
50%) y una bajo contenido de polisiloxanos reticulados (menor del 5%).

30

Las altas concentraciones de ácido salicílico micronizado, mayores del 30%, a las que es formulado y la formulación estable conseguida, llevan consigo un efecto queratolítico que permite prescindir de otro tipo de material particulado abrasivo. Su alta concentración y la exigencia en el tamaño de partícula facilita la penetración en las placas queratolíticas para llevar a cabo una acción de tipo químico, menos agresiva que la de los ácidos totalmente disueltos -a veces irritantes en función del origen y grado de la hiperqueratosis-. El alto contenido en ácido salicílico micronizado en suspensión permite una acción química en función del tamaño de la partícula utilizada. Esta acción química es esencial para reducir la placa de hiperqueratosis y, tanto el tamaño de las partículas, como su alta concentración es importante para ese efecto. 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 con un porcentaje mayor de partículas menores, permitiendo un efecto abrasivo menor, pero un mayor efecto “peeling” químico por la mayor penetración de partículas de ácido salicílico más pequeñas.

Como ya se ha indicado anteriormente, la composición está preferentemente exenta de agentes grasos, en particular está exenta de ésteres de glicerilo, de glicoles de ácidos grasos saturados o insaturados, de triglicéridos de ácidos grasos saturados o insaturados y de ésteres de alcoholes monohidroxílicos. Muy particularmente la composición está exenta de palmitato de etilén glicol, dioctanoato de neopentil glicol, diisoestearato de neopentil glicol, tricaprilato de glicerilo, succinato de dioctilo, metoxicinamato de octilo, miristato de miristilo y salicilato de octilo.

La composición también está preferentemente exenta de agentes parafínicos, en particular de vaselinas.

Asimismo, la composición está preferentemente exenta de materiales sólidos abrasivos.

La presente invención se refiere también al proceso de obtención de la formulación objeto de la patente. La combinación y proporción del polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales con los demás polisiloxanos, así como el tipo y
5 concentración de siliconas volátiles y del polímero reticulado y el tamaño de partícula del ácido salicílico micronizado, permite una formulación en forma de suspensión estable anhidra que no requiere ningún tratamiento previo, ni posterior, de disolución o suspensión de éstos en ningún otro vehículo o disolvente, ni acuoso ni de tipo graso o parafínico. Tras la formulación previa de una suspensión estable
10 del ácido salicílico micronizado con el agente dispersante hidroxiterminado polidimetilsiloxano en una silicona volátil lineal son incorporados los demás componentes, lo que permite mantener la estabilidad de la formulación.

Es también objeto de la invención el uso de una composición farmacéutica de
15 acuerdo con la invención para el tratamiento de las hiperqueratosis cutáneas.

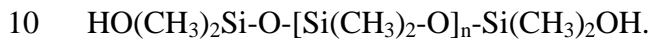
Descripción detallada de unas formas de realización de la invención

20 La invención describe una composición farmacéutica en forma de suspensión estable como pasta o gel anhidros, para uso tópico, de ácido salicílico micronizado a concentración alta, que contiene como agente dispersante y estabilizante de la formulación un polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales. Preferentemente la formulación se lleva a cabo, además, en una base de siliconas o polisiloxanos. La
25 composición es apta para el tratamiento de las hiperqueratosis cutáneas.

Preferentemente el agente activo de la formulación es el ácido salicílico micronizado con un tamaño de partícula inferior a 75 micrómetros para el 100% del producto e inferior a 20 micrómetros para el 50% del producto y la concentración a la que puede

estar presente es ventajosamente entre el 30% y el 60%, preferiblemente entre el 35% y el 50%.

5 El agente dispersante y estabilizante de la formulación es un polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales, preferentemente lineal (no reticulado) y líquido, con una viscosidad comprendida entre 80.000 y 130.000 mPa.s, preferiblemente entre 90.000 y 120.000 mPa.s y una densidad relativa entre 0,95 y 0,99, preferiblemente entre 0,97 y 0,99, que responde a la fórmula:



La concentración del agente dispersante polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales lineal (no reticulado) puede variar ventajosamente entre el 0,1% y 2% del peso total de la composición, preferiblemente entre el 0,1% y el 1%.

15

El agente dispersante puede utilizarse puro, como tal, o a partir de las mezclas comerciales con polisiloxanos volátiles lineales, o utilizando mezclas comerciales que pueden ser compensadas, hasta la cantidad total deseada, por adición de las cantidades necesarias de los componentes individuales en las proporciones indicadas más adelante

20

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

25 La estabilidad de la formulación de alto contenido en ácido salicílico micronizado (mayor del 30%) y su capacidad terapéutica, en ausencia de componentes grasos y/o hidrocarburos parafínicos y de materia sólida abrasiva, se consigue por la presencia a una concentración baja de polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales (menor del 2%) en una mezcla de siliconas o polisiloxanos que requiere un alto contenido de polisiloxanos volátiles (mayor del 50%) y una bajo contenido de polisiloxanos reticulados (menor del 5%).

30

Los polisiloxanos volátiles utilizados responden a la fórmula:

$[(\text{CH}_3)_{2n+2}\text{Si}_n\text{O}_{n-1}]$ los lineales

5 o

$[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$ los cíclicos,

Los polisiloxanos volátiles lineales de grado farmacéutico se seleccionan, preferiblemente con $n = 1, 2$ ó 3 , y más preferiblemente con $n = 1$ ó 2 .

10

Los polisiloxanos volátiles lineales se utilizan como disolventes del agente dispersante (polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales lineal) en una proporción: polisiloxano volátil/ polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo: 50/1 a 150/1 peso/peso, preferiblemente 80/1 a 120/1; la concentración de polisiloxano volátil lineal está comprendido entre el 35% y el 60%, preferiblemente entre el 35% y el 50% respecto al peso total de la composición.

15

Los polisiloxanos volátiles cíclicos de grado farmacéutico se selecciona, preferiblemente, con $n = 4, 5$ ó 6 . La cantidad a utilizar puede estar comprendida entre el 10% y el 30%, pero se prefiere entre el 15% y el 25% en peso, respecto del peso total de la composición.

20

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 (polisiloxano), sino alquílico (cadena que sólo contiene carbono e hidrógeno) que aporta así menos polaridad.

25

Como agentes reticulantes son preferidos los alquildienos con los grupos insaturados en los extremos de la cadena y preferentemente el 1,4-pentadieno, el 1,5-hexadieno y el 1,6-heptadieno.

- 5 La cantidad a utilizar de polisiloxano reticulado preferentemente está comprendida entre el 1% y el 5%, dependiendo de la viscosidad final requerida de la composición, y preferiblemente entre el 1% y el 3% en peso, respecto del peso total de la composición.
- 10 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.
- 15 Además, la base de polisiloxanos puede contener una silicona fluida de tipo polidimetilsiloxano lineal con una viscosidad de entre 50 y 1.000 cSt y una densidad relativa entre 0,95 y 0,98. Se prefiere una dimeticona de viscosidad entre 80 y 350 cSt y una densidad entre 0,955 y 0,975. La concentración de uso puede estar entre el 1% y el 5%, preferiblemente entre el 1% y el 3%.

20

La invención también hace referencia al proceso de fabricación de la composición farmacéutica descrita en forma de suspensión de micronizado, caracterizada porque el ácido salicílico micronizado es formulado previamente como una suspensión estable en un polisiloxano volátil lineal y un agente dispersante tipo

25 polidimetilsiloxano lineal con grupos hidroxilo terminales y posteriormente son incorporados el resto de componentes de la base de polisiloxanos.

El proceso de fabricación se caracteriza porque la preparación de la suspensión inicial estable de ácido salicílico micronizado en el polisiloxano volátil lineal usado

30 como agente dispersante, así como la adición de los demás componentes se realiza

preferentemente a una temperatura comprendida entre 20 °C y 40 °C y con una agitación inferior a las 500 rpm.

La formulación obtenida en las condiciones descritas y con los componentes
5 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.

10

Ejemplos

En un reactor se adicionan 200 g de Hexametildisiloxano y 2,2 g de Dimeticonol y se calienta a 30 °C. Cuando ha sido alcanzada la temperatura se adicionan, lentamente, a
15 350 rpm, 190 g de Ácido Salicílico micronizado y se mantiene la agitación hasta que se consigue la dispersión homogénea del ácido.

Una vez dispersado el ácido, se adicionan, lentamente, 7,8 g de Dimeticona y posteriormente 15 g de Ciclopentasiloxano. Se mantiene la agitación y la temperatura
20 hasta que se consigue una homogeneización total.

Finalmente se adicionan 85 g de Elastómero y se mantiene la agitación a 350 rpm y la temperatura a 30 °C durante, al menos, 1 hora.

25 En la tabla 1 se muestra la formulación 1. La formulación 2 se ha llevado a cabo de manera similar.

Tabla 1:

	Formulación 1	Formulación 2
Ácido salicílico micronizado. (100 % <75 μm 50 % < 20 μm)	190 g	
Ácido salicílico micronizado. (100 % <50 μm 50 % < 10 μm)		210 g
Agente dispersante (dimeticonol)	2,2 g	
Polisiloxano volátil lineal (hexametildisiloxano)	200 g	
Agente dispersante y polisiloxano volátil lineal preformulado (DC® Silmogen carrier) (dispersante/solvente: dimeticonol/hexametildisiloxano: 0,4/38,6)		190 g
Polisiloxano reticulado (Dimetilmethylhidrogenosiloxano/1,5-hexadieno)		10
Polisiloxano volátil cíclico (ciclopentasiloxano)	15 g	90
Elastómero preformulado conteniendo polisiloxano reticulado en silicona volátil (Dow Corning® ST Elastomer 10) (polisiloxano reticulado/ciclopentasiloxano: 12/88)	85 g	
Dimeticona	7,8 g	
Peso total	500 g	500 g

Estabilidad

En la tablas 2 se adjuntan los resultados de los ensayos de estabilidad de las formulaciones anteriores realizados a temperatura ambiente y a los 6 meses de su formulación.

Tabla 2: Tiempo: 6 meses a temperatura ambiente

Formulación	Ácido salicílico (contenido %)	Características Galénicas	
		Organolépticas	Físico-químicas
1	37,6	Aspecto de pasta. Sin olores extraños. Color blanco.	No hay separación de fases ni exudados. Parámetros dentro de especificaciones. Viscosidad: 235.000 cps
2	42,2	Aspecto de pasta. Sin olores extraños Color blanco.	No hay separación de fases ni exudados. Parámetros dentro de especificaciones. Viscosidad: 250.000 cps

10

Los resultados de estabilidad muestran cómo las formulaciones descritas son estables durante un período prolongado de tiempo (6 meses) a temperatura ambiente; tanto en relación con el principio activo como a las características galénicas de la formulación.

15

REIVINDICACIONES

- 1 - Composición farmacéutica, para uso tópico, de ácido salicílico micronizado a alta concentración en forma de suspensión estable como pasta o gel, caracterizada por que es anhidra, contiene un polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales como agente dispersante y estabilizante de la formulación y tiene un contenido de ácido salicílico micronizado superior al 30% en peso respecto del peso total de la concentración.
- 5
- 10 2 - Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el 100% del ácido salicílico ácido orgánico micronizado tiene un tamaño de partícula inferior a 75 micrómetros y el 50% del ácido salicílico ácido orgánico micronizado tiene un tamaño de partícula inferior a 20 micrómetros.
- 15 3 - Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada por que comprende entre el 30% y el 60%, preferiblemente entre el 35% y 50% en peso, respecto del total de la composición, de ácido salicílico micronizado.
- 4 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales es lineal, es líquido a 25 °C y responde a la fórmula general
- 20
- $$\text{HO}(\text{CH}_3)_2\text{Si}-\text{O}-[\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}]_n-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{OH}.$$
- 25 5 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales tiene una viscosidad comprendida entre 80.000 y 130.000 mPa.s, preferiblemente entre 90.000 y 120.000 mPa.s.

- 6 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales tiene una densidad relativa entre 0,95 y 0.99, preferiblemente entre 0,97 y 0,99.
- 5 7 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que comprende entre el 0.1% y 2% del peso total de la composición, preferiblemente entre el 0,1% y el 1%, de dicho polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales.
- 8 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por
10 que comprende una base de siliconas o polisiloxanos.
- 9 - Composición según la reivindicación 8, caracterizada porque la base de siliconas o polisiloxanos es una mezcla de polisiloxanos volátiles y polisiloxanos de mayor grado de polimerización no volátiles reticulados y no reticulados.
15
- 10 - Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque dichos polisiloxanos volátiles son lineales y/o cíclicos y tienen la fórmula:
- 20 $[(\text{CH}_3)_{2n+2}\text{Si}_n\text{O}_{n-1}]$ los lineales
y/o
 $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$ los cíclicos,
- 11 - Composición según la reivindicación 10, caracterizada por que los polisiloxanos volátiles lineales tienen $n= 1, 2$ ó 3 , y preferiblemente $n= 1$ ó 2
25
- 12 – Composición según una de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizada por que dichos polisiloxanos volátiles lineales se utilizan como disolventes del polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales en una proporción polisiloxano volátil lineal/polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales: 50/1 a 150/1
30 peso/peso, preferiblemente 80/1 a 120/1.

- 13 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizada por que la concentración de polisiloxano volátil lineal está comprendida entre el 35% y el 60%, preferiblemente entre el 35% y el 50% respecto al peso total de la composición.
- 5
- 14 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizada por que dichos polisiloxanos volátiles cíclicos tienen $n = 4, 5$ ó 6 .
- 15 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, caracterizada por que la concentración de polisiloxano volátil cíclico está comprendida entre el 10% y el 30%, preferentemente entre el 15% y el 25% en peso, respecto del peso total de la composición.
- 10
- 16 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, caracterizada por que dichos polisiloxanos de mayor grado de polimerización no volátiles son alquilsiloxanos reticulados en los que el polímero base reticulado es el dimetilmethylhidrogenosiloxano y el agente reticulante que une cadenas de dimetilmethylhidrogenosiloxano es un alquildieno que se selecciona entre el grupo formado por 1,4-pentadieno, 1,5-hexadieno y 1,6-heptadieno.
- 15
- 17 - Composición según la reivindicación 16, caracterizada por que comprende entre 1% y el 5% en peso, respecto del peso total de la composición, de alquilsiloxano reticulado, preferiblemente entre el 1% y el 3% en peso, respecto del peso total de la composición.
- 20
- 18 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 17, caracterizada por que la base de polisiloxanos contiene una silicona fluida de tipo polidimetilsiloxano lineal con una viscosidad de entre 50 y 1.000 cSt y una densidad relativa entre 0,95 y 0,98.
- 25
- 30

- 19 – Composición según la reivindicación 18, caracterizada por que la silicona fluida de tipo polidimetilsiloxano lineal es una dimeticona de viscosidad entre 80 y 350 cSt y una densidad entre 0,955 y 0,975.
- 5 20 – Composición según una de las reivindicaciones 18 ó 19, caracterizada por que tiene una concentración de dicha silicona fluida de tipo polidimetilsiloxano lineal entre el 1% y el 5%, preferiblemente entre el 1% y el 3%, respecto del peso total de la composición.
- 10 21 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado por que está exenta de agentes grasos.
- 22 – Composición según la reivindicación 21, caracterizada por que está exenta de ésteres de glicerilo, de glicoles de ácidos grasos saturados o insaturados, de triglicéridos de ácidos grasos saturados o insaturados y de ésteres de alcoholes monohidroxílicos.
- 15 23 – Composición según la reivindicación 22, caracterizada por que está exenta de palmitato de etilén glicol, dioctanoato de neopentil glicol, diisoestearato de neopentil glicol, tricaprilato de glicerilo, succinato de dioctilo, metoxicinamato de octilo, miristato de miristilo y salicilato de octilo.
- 20 24 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada por que está exenta de agentes parafínicos.
- 25 25 – Composición según la reivindicación 24, caracterizada por que está exenta de vaselinas.
- 26 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada por que está exenta de materiales sólidos abrasivos.
- 30

27 - Método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado por que el ácido salicílico micronizado es formulado como una suspensión estable en un polisiloxano volátil lineal y dicho
5 polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales.

28 - Método según la reivindicación 27, caracterizado por que tras la formación de la suspensión estable son incorporados el resto de componentes de la base de polisiloxanos.
10

29 - Método según una de las reivindicaciones 27 ó 28, caracterizado por que la preparación de la suspensión estable inicial de ácido salicílico micronizado en el polisiloxano volátil lineal y el polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales, así como la eventual adición de los demás componentes se realiza a una temperatura
15 comprendida entre 20 °C y 40 °C y con una agitación inferior a las 500 rpm.

30 - Método según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, caracterizado por que el ácido salicílico micronizado se dispersa a una concentración comprendida entre el 30% y el 60% en peso, respecto del peso total de la composición, preferentemente a
20 una concentración comprendida entre el 35% y el 50% en peso, respecto del peso total de la composición.

31 - Método según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, caracterizado porque la base de polisiloxanos contiene un polisiloxano volátil lineal con una concentración
25 comprendida entre el 35% y el 60% en peso, respecto del peso total de la composición, preferentemente con una concentración del 35% al 50% en peso, respecto del peso total de la composición.

32 - Método según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, caracterizado porque
30 la base de polisiloxanos contiene un polisiloxano volátil cíclico con una

concentración comprendida entre el 10% y el 30% en peso, respecto del peso total de la composición, preferentemente con una concentración del 15% al 25% en peso, respecto del peso total de la composición.

5 33 - Método según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, caracterizado porque la base de polisiloxanos comprende un polisiloxano de mayor grado de polimerización no volátil reticulado con una concentración comprendida entre el 1% y el 5% en peso, respecto del peso total de la composición, preferentemente con una concentración comprendida entre el 1% y el 3% en peso, respecto del peso total de la
10 composición.

34 - Uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un preparado farmacéutico para el tratamiento de las hiperqueratosis cutáneas.

15



- ②① N.º solicitud: 201431948
②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.12.2014
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
A	ES 2322836 A1 (VIÑAS LAB) 29.06.2009, página 3, línea 42 – página 4, línea 29; ejemplo 1.	1-34
A	JP 2006282518 A (GE TOSHIBA SILICONES CO LTD) 19.10.2006, (resumen) [en línea] [recuperado el 29.10.2015] Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW200676; nº acceso 2006-736667.	1-34
A	US 6019975 A (BAJOR JOHN STEVEN et al.) 01.02.2000, ejemplo 5.	1-34
A	WO 2009074464 A2 (HENKEL AG & CO KGAA et al.) 18.06.2009, (resumen) [en línea] [recuperado el 29.10.2015] Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW200942; nº acceso 2009-K48653.	1-34
A	WO 2009074465 A2 (HENKEL AG & CO KGAA et al.) 18.06.2009, (resumen) [en línea] [recuperado el 29.10.2015] Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW200942; nº acceso 2009-K48651.	1-34
A	WO 2011020646 A2 (HENKEL AG & CO KGAA et al.) 24.02.2011, (resumen) [en línea] [recuperado el 29.10.2015] Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW201116; nº acceso 2011-B88902.	1-34

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 n.º:

Fecha de realización del informe
03.11.2015

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/60 (2006.01)

A61K9/10 (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, WPI, REGISTRY, CAS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 03.11.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-34	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-34	SI
	Reivindicaciones	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 (VIÑAS LAB)	29.06.2009
D02	JP 2006282518 A (GE TOSHIBA SILICONES CO LTD)	19.10.2006
D03	US 6019975 A (BAJOR JOHN STEVEN et al.)	01.02.2000

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, para uso tópico, de ácido salicílico micronizado a alta concentración en forma de suspensión estable, caracterizada por que es anhidra, contiene un polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales como agente dispersante y estabilizante de la formulación y tiene un contenido de ácido salicílico micronizado superior al 30% en peso respecto del peso total de la composición. Se refiere también a su método de preparación y su uso en el tratamiento de hiperqueratosis cutáneas.

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, un componente graso espesante, un agente emoliente, una silicona volátil y un agente particulado (reivindicaciones 1, 2; ejemplo 1).

El documento D02 divulga una composición cosmética para el pelo en forma de emulsión, que comprende poliorganosiloxanos con grupos hidroxilo terminales (dimeticonol) y ácido salicílico, junto con surfactantes, agua y otros ingredientes.

El documento D03 divulga una composición antiséborreica y anti-oxidante que comprende ácido salicílico y dimeticonol, junto con ciclometicona, dimeticona y otros ingredientes (ejemplo 5).

Ninguno de los documentos citados, ni ninguna combinación relevante de los mismos, divulga ni dirige al experto en la materia hacia una composición de ácido salicílico micronizado que contenga un polidimetilsiloxano con grupos hidroxilo terminales como agente dispersante y estabilizante de la formulación, y un contenido de ácido salicílico micronizado superior al 30%, tal como se recoge en la reivindicación 1 de la solicitud.

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-34 de la solicitud es nueva (Artículo 6.1 L.P.).