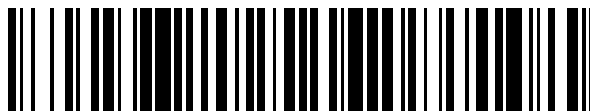


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 319**

21 Número de solicitud: 201531915

51 Int. Cl.:

**A61K 31/60** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61P 17/12** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**28.12.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**28.06.2017**

Fecha de la concesión:

**25.04.2018**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**04.05.2018**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS VIÑAS S.A. (100.0%)  
Provença 386  
08025 08 BARCELONA (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

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

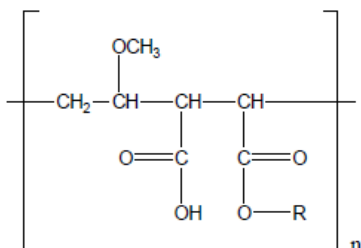
74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÀ, Mireia**

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA USO TÓPICO DE ÁCIDO SALICÍLICO PARA TRATAMIENTO DE LA HIPERQUERATOSIS Y MÉTODO CORRESPONDIENTE**

57 Resumen:

Composición farmacéutica para uso tópico de ácido salicílico para tratamiento de la hiperqueratosis y método correspondiente. Composición farmacéutica para uso tópico de ácido salicílico, que tiene un contenido de ácido salicílico superior al 20%, y comprende un copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) de fórmula general:



como agente filmógeno y estabilizante de la formulación, formando una solución estable en un medio hidroalcohólico, siendo apta para el tratamiento de la hiperqueratosis cutánea. La solución hidroalcohólica contiene uno o varios alcoholes C1-C6. El copolímero tiene un peso molecular entre 70.000 y 170.000 y el grupo R es un grupo etilo, un grupo iso-propilo o un grupo butilo. La composición farmacéutica se obtiene adicionando el ácido salicílico a una base hidroalcohólica y posteriormente adicionando el copolímero. La composición farmacéutica se usa como preparado farmacéutico para el tratamiento de las hiperqueratosis cutáneas localizadas.

ES 2 620 319 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA USO TÓPICO DE ÁCIDO  
SALICÍLICO PARA TRATAMIENTO DE LA HIPERQUERATOSIS Y MÉTODO  
CORRESPONDIENTE

5

**DESCRIPCIÓN**

**Campo de la Invención**

10

La presente invención describe una composición farmacéutica en forma de solución estable de ácido salicílico a concentración alta, en un medio hidroalcohólico que contiene como agente filmógeno un copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico), útil para el tratamiento de estados hiperqueratósicos localizados cutáneos como las callosidades o tilosis, los helomas o clavos, las queratosis seborreicas, las verrugas hiperqueratósicas y similares.

15

La invención también se refiere a un método de preparación de una composición de acuerdo con la invención y un uso de la misma.

20

**Estado de la técnica**

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.

25

En los tratamientos cosméticos y terapéuticos de la piel han sido utilizados un gran número de sustancias químicas y materiales físicos. Es conocido, entre otros, 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

30

abrasivos (efecto “peeling”) en forma de polvo o suspendidos en distintas formulaciones, dependiendo de la zona a tratar.

5 Para aumentar la eficacia queratolítica del ácido salicílico es frecuente utilizar formulaciones cosméticas y farmacéuticas con un contenido elevado de éste o combinarlo con otras sustancias también queratolíticas que potencien el efecto queratolítico, e incluso con excipientes que faciliten el efecto “peeling”.

10 Por ejemplo, en los documentos ES 2322836 y ES 2539520, el ácido salicílico ha sido utilizado disperso como sólido micronizado, tanto para una acción general queratolítica en piel (hasta el 20 %) o para la hiperqueratosis de cuero cabelludo (hasta el 30 %), junto con otros aditivos, pero especialmente en combinación con agentes particulados inorgánicos y orgánicos, con el fin de combinar una acción queratolítica por un efecto de "peeling" químico y físico.

15

En la patente US 5728390 se utilizan composiciones en forma de soluciones, suspensiones, geles, etc. con mezclas de beta-hidroxiácidos a concentraciones entre el 1 % y el 10 % y alfa-hidroxiácidos a concentraciones entre el 1 % y el 20 % y un agente complejante de baja irritabilidad como la polivinilpirrolidona a una  
20 concentración entre el 1 % y el 10 % en un disolvente apropiado para resolver problemas de piel y desarrollar una piel lisa y suave.

En la patente US 2004/0067243 se describen composiciones tipo gel usando como agente gelificantes derivados de celulosa, en las que se incrementa la solubilidad en  
25 medio alcohólico de beta-hidroxiácidos, entre ellos el ácido salicílico a concentraciones del 1 % al 50 %, adicionando, al menos, un alfa-hidroxiácido a concentraciones del 1 % al 20 % en un disolvente alcohólico, preferentemente un disolvente glicólico.

En WO 94/12194 se preparan composiciones, tipo gel o soluciones, para el tratamiento de callosidades y verrugas con una combinación de haluros u óxidos de lantánidos entre el 1 % y el 20 % y ácido salicílico entre el 5 % y el 64 % en una base de disolventes orgánicos como propilenglicol, acetona, etanol, dimetilsulfóxido o petrolatum.

En WO 2015/14069 se recurre también a la combinación de la mezcla de ácido salicílico y ácido láctico, a concentraciones de entre el 10 % y el 20 %, respectivamente, con ácido fórmico entre el 5 % y el 20 % para potenciar la actividad queratolítica.

En US 2002/0187171 se pone de manifiesto, la necesidad del aumento de la cantidad de ácido salicílico disuelto en una composición dermatológica para aumentar así la biodisponibilidad y con ello la eficacia terapéutica. Sin embargo se manifiestan los problemas de estabilidad de la solución a altas concentraciones, ya que puede producirse cristalización del ácido salicílico, especialmente si la composición está expuesta a diferentes temperaturas, con la consiguiente disminución de la biodisponibilidad y con problemas adicionales de apariencia y textura. Para evitar estos problemas se recurre a una mezcla de butilenglicol y glycereth-26 para preparar una solución de ácido salicílico entre el 1 % y el 40 % como precursora del preparado final resultante de absorber dicha solución en un sustrato polimérico tipo nylon, acrílico, poliéster, celulósico y otros, con una concentración final de hasta el 15 % de ácido salicílico.

En US 5433950 se prepara una composición gel fluida "film-forming" a partir de un colodión flexible (entre el 20 % y el 60 %), el cual contiene nitrocelulosa como "film-forming", y otros aditivos, como copolímeros e inhibidores de la cristalización del ácido salicílico (lactato de etilo entre el 15 % y el 45 %) para poder conseguir concentraciones en ácido salicílico entre el 5 % y el 40 %, aunque finalmente la concentración preferida es el 17 %. Sin embargo, esta composición presenta el

importante inconveniente del elevado contenido en éter etílico, un disolvente muy volátil y muy inflamable.

En una línea similar la patente US 2011/0086109, pretende resolver el problema del elevado contenido del éter etílico, -manteniendo la concentración del ácido salicílico al 17 %, que además de ser muy inflamable, por su elevada volatilidad provoca fácilmente pérdidas en los dispositivos de utilización de la composición, llevando en algunos casos en el que la concentración del activo está regulada, a crear problema de especificaciones en el uso, al concentrarse el activo, por lo que proponen la preparación de la composición gel a partir de un colodión a menor concentración (5 % a 20 %) y, a su vez, con un contenido mucho más bajo de éter etílico (3 % a 14 %) pero compensando éste en la composición con una concentración mayor en alcohol etílico (hasta el 55 %). La nitrocelulosa con entre el 0,2 % y el 1 % sigue siendo el "film-forming", al igual que en US 5433950, y se sigue utilizando el lactato de etilo como plastificador e inhibidor de la cristalización. Además, es posible el uso de otros polímeros, siempre que sean compatibles con la nitrocelulosa, para mejorar las características del "film" final.

En la patente US 2005/6869611 se describe una solución de ácido salicílico, preferiblemente en alcohol etílico, en cantidades hasta mayores del 30 % y basa su beneficio y eficacia en el tiempo de residencia sobre la piel afectada de la solución y no como residuo seco después de la evaporación del disolvente, por lo que se considera que el tiempo de tratamiento terapéutico de esta composición es el tiempo que la piel está sometida a la solución concentrada de ácido salicílico, finalizando una vez que el disolvente se ha evaporado, por lo que aún húmeda, la película depositada debe ser lavada o eliminada. Así, el disolvente volátil se considera importante para controlar el tiempo de tratamiento, puesto que depende del tiempo de evaporación y porque, además, una vez evaporado el disolvente, el depósito de ácido salicílico es eliminado, con ello se evita una exposición excesiva a la solución de ácido salicílico concentrado.

Por consiguiente, es manifiesto, en general, el interés en el campo farmacéutico por la formulación de composiciones con agentes queratolíticos y, en particular, por formulaciones estables de alto contenido en ácido salicílico, con el inconveniente de que la elevada concentración presenta problemas de estabilidad debido a la  
5 tendencia a la cristalización del ácido salicílico, disminuyendo así la biodisponibilidad del ácido en su aplicación, así como a no resultar tolerable a los pacientes debido a una irregular y desagradable textura en la aplicación que puede llevar a una baja aceptabilidad de los preparados, lo que justifica también la  
10 necesidad de formulaciones de fácil aplicación, elevada biodisponibilidad y tolerancia y con ello el interés de desarrollar fórmulas tópicas con componentes capaces de proporcionar dichas cualidades terapéuticas y farmacotécnicas.

## 15 **Exposición de la Invención**

La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica en forma de solución estable, de ácido salicílico a concentración alta, en un medio hidroalcohólico que contiene como agente filmógeno un copolímero de tipo  
20 monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico). La composición es apta para el tratamiento de estados hiperqueratósicos localizados cutáneos como las callosidades o tilosis, los helomas o clavos, las queratosis seborreicas, las verrugas hiperqueratósicas y similares. Las reivindicaciones dependientes tienen por objeto alternativas ventajosas y/o mejoras opcionales de la composición de acuerdo con la  
25 invención.

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 de ácido salicílico a alta concentración, en solución,  
30 estables y con elevada acción queratolítica, más simples: exentas de otros agentes

queratolíticos como otros ácidos beta-hidroxílicos o alfa-hidroxílicos, o de otros ácidos que a su vez favorezcan la solubilización del ácido salicílico, o de inhibidores de la cristalización como el lactato de etilo u otros, o de materiales sólidos por su acción física como abrasivos (efecto “peeling”) en forma de polvo o suspendidos en  
5 distintas formulaciones, o de disolventes peligrosos como el éter etílico, o de otros aditivos que disminuyan la irritabilidad, o que incrementen la capacidad filmógena, o de sustancias complementarias espesantes o de grasas y parafinas, pero que mantengan buenas cualidades de formulación galénico-farmacéuticas y terapéuticas, como es la alta concentración de ácido solubilizado, la elevada capacidad y calidad  
10 filmógena, y la alta acción queratolítica, al formular ácido salicílico a una alta concentración en una base hidroalcohólica y un copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico).

Las formulaciones a concentración alta de ácido salicílico suelen presentar  
15 problemas de estabilidad, como consecuencia de su tendencia a la cristalización del ácido salicílico. Sin embargo, sorprendentemente, la estabilidad de la formulación como solución de alto contenido en ácido salicílico (mayor del 20 %) y su capacidad terapéutica, en ausencia de otros agentes químicos queratolíticos o de materia sólida abrasiva, se consigue por la solubilización del ácido salicílico en una base  
20 hidroalcohólica conteniendo un copolímero, también disuelto, de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico), que lleva, además, en su aplicación, a la formación de un film, también muy estable, sobre la piel hiperqueratósica, produciendo, ventajosamente, un efecto queratolítico oclusivo que permite prescindir de otro tipo de agentes queratolíticos o de material particulado abrasivo  
25 como potenciadores. La alta concentración del ácido salicílico al aplicarse disuelto facilita la penetración en las placas hiperqueratolíticas para llevar a cabo una acción de tipo químico, que es posteriormente mantenida por la acción oclusiva que presenta al evaporarse el medio de disolución hidroalcohólico y formarse una película que actúa como reservorio permanente de ácido salicílico. De manera que,  
30 ventajosamente, a diferencia de otras composiciones formuladas para que el tiempo y

la acción terapéutica queratolítica finalice una vez depositada la solución y precipite el ácido salicílico, por evaporación del disolvente, y se proceda a la limpieza de la piel (y por consiguiente se elimine el agente queratolítico), en la composición y el método de tratamiento objeto de esta invención se pretende, por el contrario, que una vez depositada la alta concentración de ácido salicílico en solución y se evapore el disolvente, se forme una capa ("film") por la presencia del copolímero filmógeno que también quedará saturado de ácido salicílico y con ello se mantendrá la acción queratolítica terapéutica durante un tiempo prolongado de al menos varias horas, preferiblemente durante ocho horas. Además, debido a las características de la composición final, en especial por la presencia del copolímero filmógeno de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico), no se requiere de ningún tratamiento previo ni de limpieza previa a la disposición de la composición sobre la piel queratinizada; quedando, a su vez, una película oclusiva flexible de textura homogénea, con buena adherencia, suave y muy resistente al roce y a la humedad lo que hace que sea fácilmente aceptado por el paciente.

Además, dada la fluidez de la formulación objeto de la invención puede ser aplicada, si se considera necesario, conveniente o ventajoso, sobre la piel mediante un pincel con el fin de limitar la actividad terapéutica queratolítica y oclusiva de la película que se forma, estrictamente a la zona queratinizada.

También, si se considera necesario, conveniente o ventajoso, puede alcanzarse un mayor efecto oclusivo, cubriendo la zona de aplicación con un parche adhesivo.

La presente invención tiene por objeto también al proceso de obtención de la formulación objeto de la patente, tal como se define en la reivindicación independiente correspondiente. La combinación y proporción del activo queratolítico: ácido salicílico a concentración alta, en una base hidroalcohólica y filmógena en la que el tipo y la concentración del agente filmógeno es seleccionado entre los monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) para permitir una



formulación en forma de solución estable queratolítica y filmógena que no requiere ningún tratamiento previo, ni posterior, de disolución o suspensión de los distintos elementos en ningún otro vehículo o disolvente, ni acuoso ni de tipo graso o parafínico. Tras la formulación de la solución del ácido salicílico con el disolvente  
5 hidroalcohólico y la incorporación del copolímero filmógeno se mantiene la estabilidad de la formulación, sin cristalización y con las propiedades filmógenas a distintas temperaturas: desde temperaturas elevadas de 40 °C hasta condiciones de nevera a 5 °C ± 3 °C. Las reivindicaciones dependientes correspondientes tienen por objeto alternativas ventajosas y/o mejoras opcionales del método de acuerdo con la  
10 invención.

Es también objeto de la invención el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para el tratamiento de los estados hiperqueratósicos localizados cutáneos como las callosidades o tilosis, los helomas o clavos, las  
15 queratosis seborreicas, las verrugas hiperqueratósicas y similares.

### **Descripción detallada de unas formas de realización de la invención**

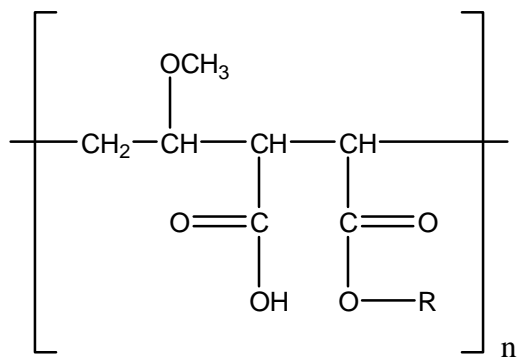
20 La invención describe una composición en forma de solución estable, para uso tópico, de ácido salicílico a concentración alta, que contiene como base solubilizante y filmógena una solución hidroalcohólica conteniendo un copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico). La composición es para el tratamiento de los estados hiperqueratósicos localizados cutáneos como las  
25 callosidades o tilosis, los helomas o clavos, las queratosis seborreicas, las verrugas hiperqueratósicas y similares.

El agente activo de la formulación es el ácido salicílico y la concentración a la que puede estar presente es, ventajosamente, entre el 20 % y el 35 %, preferiblemente  
30 entre el 23 % y el 30 %.

La solución hidroalcohólica puede prepararse a partir de uno o varios alcoholes de bajo peso molecular, como alcohol etílico, alcohol iso-propílico, alcohol n-propílico o alcohol iso-butílico, preferiblemente alcohol etílico o alcohol iso-propílico y, más  
 5 preferiblemente alcohol etílico, conteniendo agua entre un 2 % y un 5 % en peso de la composición farmacéutica final. La concentración requerida de agua puede ser adicionada directamente o estar contenida en los propios alcoholes.

La concentración del componente alcohólico puede estar comprendida entre el 55 %  
 10 y el 75 %, preferiblemente entre el 60 % y el 70 % en peso respecto a la composición farmacéutica final.

El agente filmógeno es un copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) con un peso molecular entre 70.000 y 170.000, preferiblemente  
 15 entre 90.000 y 150.000, que responde a la fórmula:



El grupo R puede ser un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo butilo,  
 20 preferentemente un grupo etilo.

La concentración a utilizar de copolímero filmógeno preferentemente estará comprendida entre el 6 % y el 15%, dependiendo de la viscosidad final requerida de la composición, y preferiblemente entre el 8 % y el 13 % en peso, respecto del peso  
 25 total de la composición.

El copolímero filmógeno de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) puede adicionarse 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.

El copolímero filmógeno de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) también puede adicionarse en solución alcohólica preparada previamente por disolución del copolímero en el alcohol pertinente a la formulación.

El copolímero filmógeno también puede incorporarse a partir de soluciones alcohólicas comerciales con el componente alcohólico pertinente a la formulación.

Si la incorporación del copolímero filmógeno se lleva a cabo en forma de solución, preparada o comercial, se prefiere a una concentración del 40 % al 60 %.

La estabilidad de la formulación de alto contenido en ácido salicílico (mayor del 20 %) y su capacidad terapéutica, en ausencia de otros componentes queratolíticos o de materia sólida abrasiva, se consigue por la solubilización del ácido salicílico en una base hidroalcohólica y por la presencia, a la concentración indicada, del copolímero filmógeno, también disuelto en la solución hidroalcohólica, para permitir la formación rápida de una película oclusiva que ella misma contiene ácido salicílico y actúa como un reservorio saturado de ácido salicílico.

La invención también hace referencia al proceso de fabricación de la composición farmacéutica descrita en forma de solución hidroalcohólica, caracterizada porque el ácido salicílico se disuelve previamente en la solución hidroalcohólica y posteriormente es incorporado el copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) a la solución hidroalcohólica de ácido salicílico cuando se dispone del copolímero como sustancia única o alternativamente incorporando el

copolímero también disuelto en solución hidroalcohólica preparada previamente o cuando el copolímero es una solución de grado comercial en el que éste se presenta disuelto también en el disolvente alcohólico pertinente a la formulación.

5 El proceso de fabricación se caracteriza porque la preparación de la solución de ácido salicílico en el disolvente hidroalcohólico, así como la incorporación del copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) se realiza preferentemente a una temperatura comprendida entre 20 °C y 40 °C y con una agitación entre 2.500 rpm y 3.500 rpm

10

La formulación obtenida en las condiciones descritas y con los componentes seleccionados es una composición hidroalcohólica con un contenido en agua inferior al 5 % y superior al 2 %.

15

### **Ejemplos**

#### Ejemplo 1

20 En un reactor se adicionan 190 g de butanol, 10 g de agua desionizada y se calienta a 35 °C. Cuando ha sido alcanzada la temperatura se adicionan, lentamente, a 3.000 rpm, 75 g de Ácido Salicílico se mantiene la agitación y la temperatura hasta que se consigue la disolución total del Ácido Salicílico.

25 Una vez disuelto el ácido, se adicionan, lentamente, 25 g de copolímero éster butílico de poli (metil vinil éter/ácido maleico), se mantiene la agitación y la temperatura hasta que se consigue una homogeneización y disolución total.

#### Ejemplo 2

30 En un reactor se adicionan 160 g de alcohol etílico de 96° y se calienta a 25 °C. Cuando ha sido alcanzada la temperatura se adicionan, lentamente, a 3.000 rpm, 75 g

de Ácido Salicílico se mantiene la agitación y la temperatura hasta que se consigue la disolución total del Ácido Salicílico.

Paralelamente se prepara una solución de 27 g de copolímero éster etílico de poli  
5 (metil vinil éter/ácido maleico) en 38 gramos de alcohol etílico y una vez disuelto el ácido salicílico, se adiciona a la solución hidroalcohólica que contiene el ácido salicílico disuelto.

Tras la adición de la solución de copolímero, se mantiene la agitación y la  
10 temperatura hasta que se consigue una homogeneización y disolución total.

### Ejemplo 3

En un reactor se adicionan 165 g de alcohol iso-propílico, 10 g de agua desionizada y se calienta a 30 °C. Cuando ha sido alcanzada la temperatura se adicionan,  
15 lentamente, a 3.000 rpm, 75 g de Ácido Salicílico, se mantiene la agitación y la temperatura hasta que se consigue la disolución total del Ácido Salicílico.

Paralelamente se prepara una solución de 35 g de copolímero éster iso-propílico de poli (metil vinil éter/ácido maleico) en 35 gramos de alcohol iso-propílico y una vez  
20 disuelto el ácido salicílico, se adiciona a la solución hidroalcohólica que contiene el ácido salicílico disuelto.

Tras la adición de la solución de copolímero, se mantiene la agitación y la  
temperatura hasta que se consigue una homogeneización y disolución total.

25

Tabla 1:

|                                  | Formulación 1 | Formulación 2 | Formulación 3 |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Ácido salicílico                 | 75 g          | 75 g          | 75 g          |
| Alcohol etílico de 96°           |               | 160 g         |               |
| Alcohol isopropílico             |               |               | 165 g         |
| Alcohol butílico                 | 190 g         |               |               |
| Agua desionizada                 | 10 g          |               | 10 g          |
| Copolímero mono etil éster       |               | 27 g          |               |
| Alcohol etílico de 96°           |               | 38 g          |               |
| Copolímero mono iso-propil éster |               |               | 35 g          |
| Alcohol iso-propílico            |               |               | 35 g          |
| Copolímero mono butil éster      | 25 g          |               |               |
| Peso total                       | 300 g         | 300 g         | 320 g         |

5

**Estabilidad**

En la tablas 2 y 3, se adjuntan los resultados de los ensayos de estabilidad de las formulaciones anteriores realizados a temperatura de nevera ( $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ ) y a  $25\text{ °C}$  a los 6 meses de su formulación.

10

Tabla 2: Tiempo: 6 meses en nevera ( $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

| Formulación | Ácido salicílico<br>(contenido %) | Características Galénicas                  |                              |
|-------------|-----------------------------------|--|------------------------------|
|             |                                   | Organolépticas                             | Físico-químicas              |
| 1           | 25,4                              | Solución incolora.<br>Sin olores extraños. | No se observa cristalización |
| 2           | 25,7                              | Solución incolora.<br>Sin olores extraños  | No se observa cristalización |
| 3           | 24,0                              | Solución incolora.<br>Sin olores extraños  | No se observa cristalización |

Tabla 3: Tiempo: 6 meses a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 

5

| Formulación | Ácido salicílico<br>(contenido %) | Características Galénicas                  |                              |
|-------------|-----------------------------------|--|------------------------------|
|             |                                   | Organolépticas                             | Físico-químicas              |
| 1           | 25,2                              | Solución incolora.<br>Sin olores extraños. | No se observa cristalización |
| 2           | 25,1                              | Solución incolora.<br>Sin olores extraños  | No se observa cristalización |
| 3           | 23,8                              | Solución incolora.<br>Sin olores extraños  | No se observa cristalización |

Los resultados de estabilidad muestran cómo las formulaciones descritas son estables durante un período prolongado de tiempo (al menos 6 meses) a temperatura de nevera ( $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y ambiente ( $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); tanto en relación con el principio activo como con las características galénicas de la formulación.

10

**Tiempo de Formación del Film**

En la tabla 4 se adjuntan los resultados de los ensayos de evaluación de formación del film aplicado sobre piel.

5

Tabla 4:

| Formulación | Tiempo de formación del film |
|-------------|------------------------------|
| 1           | 5 -10 min                    |
| 2           | < 2 min                      |
| 3           | < 2 min                      |

10 En todos los casos la formación del film es rápida, siendo prácticamente inmediata con las formulaciones 2 y 3.

**Estudio de eficacia y aceptabilidad**

15

Se ha valorado clínicamente la eficacia queratolítica y la aceptabilidad farmacogalénica de la composición farmacéutica objeto de la invención, acompañado de un pincel para su aplicación precisa y de parches adhesivos oclusivos en el tratamiento de verrugas vulgares, plantares o en mosaico.

20

Se han estudiado 65 pacientes que presentaban verrugas (54 % de tipo vulgar, 38 % plantar, 5 % en mosaico y un caso de verruga plana) con una edad comprendida entre los 3 y los 69 años (media 31 años). El tratamiento consistió en 1 aplicación tópica diaria antes de acostarse con el pincel, evitando tocar la zona de piel sana

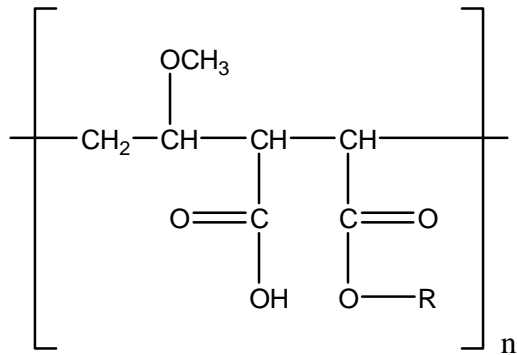


circundante. Dejar secar unos instantes y recubrir a continuación con un parche hasta la noche siguiente. Antes de aplicar de nuevo el producto debía eliminarse el material queratósico exfoliado con una lima y volver a aplicar el producto y el parche.

- 5 En total se trataron 175 verrugas cuya localización fue mayoritariamente en las extremidades (50 % inferior, 48 % superior y 2 % en el tronco). El 95 % de los pacientes siguió la pauta de aplicación nocturna. Al final del tratamiento, a las 6 semanas, el 96 % de las verrugas había remitido o mejorado (62 % de remisiones totales y 34 % mejorías), mientras que 7 lesiones permanecían invariables. El 81 %
- 10 (n = 22) de los pacientes que había recibido un tratamiento previo para sus lesiones consideró que el preparado en estudio era mejor que éste y 5 pacientes (19 %) lo valoraron como igual. Los juicios médicos fueron buenos para la eficacia en el 77 %, para la tolerabilidad en el 95 % y para la aplicabilidad en el 100%. Según los
- 15 pacientes la eficacia global fue buena en el 72 %, la tolerabilidad en el 94 % y la aplicabilidad en el 98 %.

**REIVINDICACIONES**

1 - Composición farmacéutica para uso tópico de ácido salicílico, caracterizada por que tiene un contenido de ácido salicílico superior al 20 % en peso respecto del peso total de la composición, y comprende un copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) de fórmula general:



10

como agente filmógeno y estabilizante de la formulación,

formando una solución estable en un medio hidroalcohólico, siendo apta para el tratamiento de la hiperqueratosis cutánea.

15

2 - Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende entre el 20 % y el 35 % de ácido salicílico, preferiblemente entre el 23 % y el 30 % en peso, respecto del total de la composición.

20

3 - Composición según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que la solución hidroalcohólica contiene uno o varios alcoholes C1-C6, preferiblemente alcohol etílico, alcohol iso-propílico, alcohol n-propílico o alcohol iso-butílico y más preferiblemente alcohol etílico o alcohol iso-propílico.

- 4 - Composición según la reivindicación 3, caracterizada por que la concentración del componente alcohólico puede estar comprendida entre el 55 % y el 75 %, preferiblemente entre el 60 % y el 70 % en peso respecto a la composición final.
- 5 5 - Composición según una de las reivindicaciones 3 o 4, caracterizada por que la solución hidroalcohólica tiene un contenido en agua entre un 2 % y un 5 % en peso de la composición final.
- 6 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) tiene un peso molecular entre 70.000 y 170.000, preferiblemente entre 90.000 y 150.000.
- 10 7 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el grupo R es un grupo etilo, un grupo iso-propilo o un grupo butilo, preferentemente un grupo etilo o un grupo iso-propilo.
- 15 8 - Composición según una de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizada por que la concentración de copolímero filmógeno está comprendida entre el 6 % y el 15 %, preferiblemente entre el 8 % y el 13 % en peso, respecto del peso total de la composición.
- 20 9 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que está exenta de otros agentes queratolíticos, preferentemente está exenta de ácidos beta-hidroxiclicos o ácidos alfa-hidroxiclicos.
- 25 10 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que está exenta de ácidos que favorezcan la solubilización del ácido salicílico.

- 11 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que está exenta de inhibidores de la cristalización del ácido salicílico, preferentemente está exenta de lactato de etilo.
- 5 12 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que está exenta de materiales sólidos abrasivos.
- 13 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada por que está exenta de éter etílico.
- 10 14 - Método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que se adiciona el ácido salicílico a una base hidroalcohólica y posteriormente se le adiciona el copolímero filmógeno de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico).
- 15 15 - Método según la reivindicación 14, caracterizado por que la preparación de la solución estable de ácido salicílico en la base hidroalcohólica conteniendo el copolímero filmógeno, se realiza a una temperatura comprendida entre 20 °C y 40 °C y con una agitación entre 2.500 rpm y 3.500 rpm.
- 20 16 - Método según una de las reivindicaciones 14 o 15, caracterizado por que el ácido salicílico se disuelve a una concentración comprendida entre el 20 % y el 35 % en peso, respecto del peso total de la composición, preferentemente a una concentración comprendida entre el 23 % y el 30 % en peso, respecto del peso total
- 25 de la composición.
- 17 - Método según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizado por que el copolímero filmógeno se encuentra a una concentración comprendida entre el 6 % y el 15 % en peso, respecto del peso total de la composición, preferentemente con

una concentración del 8 % al 13 % en peso, respecto del peso total de la composición.

18 – Método según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 caracterizado por que  
5 el copolímero filmógeno de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) se adiciona a partir de los componentes individuales comerciales, o se adiciona utilizando mezclas comerciales que pueden ser compensadas, hasta la cantidad total deseada, por adición de las cantidades necesarias de los componentes individuales, o se adiciona en solución alcohólica preparada previamente por  
10 disolución del copolímero en el alcohol pertinente a la formulación, o se adiciona en solución a partir de soluciones alcohólicas comerciales con el componente alcohólico pertinente a la formulación.

19 – Método según la reivindicación 18, caracterizada por que cuando la  
15 incorporación del copolímero filmógeno se lleva a cabo en solución, preparada o comercial, dicha solución tiene una concentración del 40 % al 60 % del copolímero filmógeno.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201531915

②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.12.2015

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados   | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A         | US 2011086109 A1 (DEVER GERALD R et al.) 14/04/2011, párrafos [0020], [0022], [0025], [0028]-[0030].        | 1-19                       |
| A         | US 2003175333 A1 (SHEFER ADI et al.) 18/09/2003, ejemplo 1, Tabla 4.  | 1-19                       |
| A         | US 6428772 B1 (SINGH MOHINDER et al.) 06/08/2002, columna 2, líneas 6-14; ejemplo 1; columna 3, líneas 1-6. | 1-19                       |

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  
18.07.2016

Examinador  
N. Vera Gutierrez

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/60** (2006.01)

**A61K9/08** (2006.01)

**A61K47/32** (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, TXTE, NPL, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.07.2016

**Declaración**

|   |                       |           |
|---|-----------------------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>            | Reivindicaciones 1-19 | <b>SI</b> |
|   | Reivindicaciones      | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b> | Reivindicaciones 1-19 | <b>SI</b> |
|   | Reivindicaciones      | <b>NO</b> |

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       | US 2011086109 A1 (DEVER GERALD R et al.) | 14.04.2011        |
| D02       | US 2003175333 A1 (SHEFER ADI et al.)     | 18.09.2003        |
| D03       | US 6428772 B1 (SINGH MOHINDER et al.)    | 06.08.2002        |

**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, caracterizada por que contiene un contenido de ácido salicílico superior al 20% en peso respecto al peso total de la composición, y comprende un copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) de fórmula I como agente filmógeno y estabilizante de la formulación, formando una solución estable en un medio hidroalcohólico, siendo apta para el tratamiento de la hiperqueratosis cutánea.

El documento D01 divulga una composición de uso tópico, en forma de gel o solución, para el tratamiento de hiperqueratosis cutánea, que comprende ácido salicílico (17%), un agente formador de película (colodión) y otros ingredientes volátiles (párrafo [0022]). Para mejorar la acción filmógena, la composición puede incluir copolímeros de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) (butil, isopropil y etil ésteres) (párrafo [0025]).

El documento D02 divulga una composición farmacéutica para uso tópico en forma de parche. En la Tabla 4 se recoge la preparación de un parche para el tratamiento del acné que comprende, junto con otros ingredientes, ácido salicílico (0,2%) y Gantrez® S-97BF.

El documento D03 divulga una composición para el tratamiento del acné para aplicación tópica en forma de aerosol que contiene ácido salicílico (2%) y un agente espesante polimérico (columna 2, líneas 6-14; ejemplo 1). Como agente espesante preferido se cita Stabileze® (copolímero de metil vinil éter/anhídrido maleico entrecruzado con decadieno) (columna 3, líneas 1-6).

Ninguno de los documentos citados ni ninguna combinación relevante de los mismos divulga ni dirige al experto en la materia hacia una composición farmacéutica para uso tópico de ácido salicílico, como solución estable en medio hidroalcohólico, que contenga un copolímero de tipo monoalquil éster de poli (metil vinil éter/ácido maleico) de fórmula I como agente filmógeno y estabilizante de la formulación, y con un contenido de ácido salicílico superior al 20% en peso respecto al peso total de la composición.

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-19 de la solicitud es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).