

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 625 112**

51) Int. Cl.:

A61K 31/593	(2006.01)	A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 8/06	(2006.01)	A61K 8/81	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)
A61K 8/37	(2006.01)		
A61K 8/41	(2006.01)		
A61K 8/67	(2006.01)		
A61K 9/107	(2006.01)		
A61K 47/14	(2007.01)		
A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 17/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2007 PCT/JP2007/051502**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2007 WO07086582**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2007 E 07707720 (4)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 1980256**

54) Título: **Loción en emulsión de tipo aceite en agua que contiene 22-oxa-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y método de tratamiento de una enfermedad cutánea utilizando la misma**

30) Prioridad:
30.01.2006 JP 2006020293

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2017

73) Titular/es:
**MARUHO CO., LTD. (100.0%)
5-22, NAKATSU 1-CHOME, KITA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 531-0071, JP**

72) Inventor/es:
HARADA, SHIN-ICHI

74) Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 625 112 T3

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

DESCRIPCIÓN

Loción en emulsión de tipo aceite en agua que contiene 22-oxa-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y método de tratamiento de una enfermedad cutánea utilizando la misma

5 La presente invención se relaciona con una loción en emulsión de aceite en agua que contiene 22-oxa-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (a la que de aquí en adelante se hará referencia como maxacalcitol u OCT), que es útil como preparación externa para la piel, y con un método de tratamiento de un trastorno cutáneo que conlleva su aplicación tópica. En particular, la presente invención se relaciona con una loción en emulsión de aceite en agua que exhibe una gran absorción percutánea del maxacalcitol y menos irritación cutánea incluso si se alcaliniza la loción para mejorar la estabilidad química del maxacalcitol, y con un método de tratamiento de un trastorno cutáneo que conlleva su aplicación tópica.

10 El maxacalcitol, que tiene actividad antiproliferativa y actividad de diferenciación para las células epidérmicas de la piel, ha sido ampliamente utilizado como agente antipsoriásico y ha recibido una elevada evaluación por parte de los expertos médicos en Japón.

15 Dado que el maxacalcitol es químicamente inestable y se descompone fácilmente en soluciones acuosas, se ha pensado que un ungüento basado en aceite es una forma de dosificación que puede asegurar la estabilidad química del maxacalcitol. Dicha forma de dosificación también exhibe una gran absorción percutánea y puede ser fácilmente aplicada al tronco del cuerpo.

20 Sin embargo, cuando se aplica un ungüento basado en aceite que contiene maxacalcitol a áreas pilosas de psoriasis, apareciendo este trastorno fácilmente no sólo en el tronco del cuerpo, sino también en áreas pilosas, tales como la cabeza, el ungüento se adhiere al pelo de las áreas pilosas. Esto causa un inconveniente, en el sentido de que no se puede aplicar una cantidad suficiente de maxacalcitol a los sitios afectados de la piel. Por lo tanto, existe un gran deseo de disponer de una forma de dosificación de maxacalcitol que pueda ser fácilmente aplicada a la piel en las áreas pilosas. Un candidato a dicha forma de dosificación es una loción. Sin embargo, un problema asociado al uso de una loción que contiene maxacalcitol es que una loción generalmente exhibe una absorción percutánea inferior a la de un ungüento, y que contiene agua purificada, la cual es responsable de la inestabilidad química del maxacalcitol. Además, aunque es un hecho general que una loción de tipo solución puede ser fácilmente aplicada a la piel en comparación con un ungüento, dicha loción se mete con facilidad en el ojo de alguien debido a goteo durante la aplicación a la cabeza de esa persona.

25 WO99/29325 (Documento de patente 1) desvela una loción de tipo solución que contiene maxacalcitol y un surfactante éter. Los ingredientes de esta loción son ajustados de tal manera que el maxacalcitol pueda estar presente en una forma químicamente estable, y se espera una mejora en la absorción percutánea para la loción.

30 WO99/44617 (Documento de patente 2) desvela una loción en emulsión de aceite en agua que está libre de intrusión en los ojos debido a goteo y que contiene tacalcitol (1 α ,24-dihidroxitamina D₃) como principio activo, el cual es un derivado activado de la vitamina D₃ como el maxacalcitol; un componente oleoso sólido que incluye vaselina blanca y de un 0,2 a un 1,0% de alcohol superior; un componente oleoso líquido que incluye escualano; un componente de fase acuosa que incluye un polisacárido iónico; y un surfactante no iónico que tiene un HLB de 10 o superior. Como el tacalcitol era estable durante un largo período de tiempo en esta loción en emulsión de aceite en agua, se anticipó que el uso de maxacalcitol como principio activo en lugar de tacalcitol era capaz de formar una loción químicamente estable durante un largo período de tiempo. Experimentos realizados utilizando maxacalcitol, sin embargo, no muestran la estabilidad química anticipada. Además, la absorción percutánea del maxacalcitol era aún insatisfactoria.

35 Con respecto a la estabilidad química del maxacalcitol en una solución inyectable acuosa, WO02/017932 (Documento de patente 3) desvela que el maxacalcitol es más estable químicamente en la solución a un pH básico de aproximadamente 8,0 que a un pH neutro. Sin embargo, dado que una loción con frecuencia está expuesta al aire, la estabilización conseguida gracias a dicha alcalinidad en la solución no es suficiente, y la preparación básica es significativamente irritante para la piel (Documento de patente 1).

40 Por consiguiente, se desea disponer de una loción que exhiba una gran absorción percutánea y estabilidad química del maxacalcitol, que no cause irritación cutánea y que exhiba menos goteo desde la cabeza cuando se aplique a la cabeza.

45 Documento de patente 1: WO99/29325
Documento de patente 2: WO99/44617
Documento de patente 3: WO02/017932

WO 99/29326 A1 (miembro de la familia de EP1040832 A1) desvela cremas en emulsión de tipo Ac/Ag de maxacalcitol para aplicación a la piel.

5 Es un objeto de la presente invención proporcionar una loción que exhiba una gran absorción percutánea y estabilidad química del maxacalcitol, que no cause irritación cutánea y que exhiba menos goteo desde la cabeza cuando se aplica a la cabeza, y un método de tratamiento de un trastorno cutáneo que incluye su aplicación tópica.

10 Como resultado de una amplia investigación de la composición de la loción en emulsión de aceite en agua que contiene maxacalcitol, los presentes inventores han desarrollado con éxito una loción que exhibe una gran absorción percutánea y estabilidad química del maxacalcitol, y que no causa irritación de la piel independientemente de su alcalinidad, aun conservando la ventaja de las lociones en emulsión de aceite en agua comunes de un menor goteo, gracias a la adición de un triglicérido de cadena media y a la alcalinización de la loción.

15 Por lo tanto, la presente invención proporciona una loción en emulsión de aceite en agua básica que contiene maxacalcitol, un triglicérido de cadena media, un surfactante no iónico y un espesante hidrosoluble, donde la alcalinidad está en el rango de un pH de 8,5 a 11 y donde se obtiene la alcalinidad añadiendo una amina orgánica, y una loción para uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo en mamíferos, que consiste en administrar tópicamente la loción en una cantidad terapéuticamente efectiva a un mamífero que sufre un trastorno cutáneo.

20 En una realización de la presente invención, la loción incluye además un alcohol polihídrico hidrosoluble.

25 En la presente invención, se mejora la estabilidad química del maxacalcitol contenido en la loción añadiendo una amina orgánica a la loción para alcalinizar la loción. Como resultado de ello, la loción no contiene ningún conservante, tal como parabén, que pueda causar irritación cutánea y, por lo tanto, también mejora la seguridad de la loción.

30 El maxacalcitol contenido como principio activo, el cual es un compuesto conocido, puede ser sintetizado por un método desvelado, por ejemplo, en JP 61-267550A. La cantidad de maxacalcitol contenido en la loción según la presente invención no está limitada, siempre que sea una cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de un trastorno cutáneo. Sin embargo, la cantidad es generalmente de 1 a 200 µg/g, preferiblemente de 2 a 100 µg/g y más preferiblemente de 5 a 50 µg/g, en base al peso total de la loción.

35 La fase oleosa de la loción de la presente invención consiste en maxacalcitol, un triglicérido de cadena media, un surfactante no iónico y una base oleaginosas.

40 El triglicérido de cadena media, que es un solvente del maxacalcitol, está contenido en la fase oleosa de la loción de la presente invención y contribuye significativamente a una mejora en la absorción percutánea del maxacalcitol. Los inventores piensan que el triglicérido de cadena media permite al maxacalcitol estar presente en forma de solución en la loción. Dado que la absorción percutánea del maxacalcitol, sin embargo, tiende a disminuir a medida que aumenta la cantidad de triglicérido de cadena media, se prefiere una cantidad relativamente baja de triglicérido de cadena media para aumentar la absorción percutánea. Por otra parte, el triglicérido de cadena media contribuye a la formación de las fases oleosas en la loción de la presente invención. A una cantidad significativamente baja, no se puede emulsionar la loción de la presente invención. Con ese fondo, el contenido de triglicérido de cadena media es del 0,5 al 25% en peso, preferiblemente del 1 al 20% en peso y más preferiblemente del 1 al 10% en peso, en base al peso total de la loción de la presente invención. El triglicérido de cadena media al que se hace referencia en la presente invención está primariamente compuesto por un triglicérido de un ácido graso saturado representado por la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ($n = 4$ a 12). Como ejemplos de triglicérido de cadena media, se incluyen ODO[®] (Nisshin Oilio), COCONAD[®] (Kao Corporation), Sunfat[®] MCT-6 (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), Delios[®], Myritol[®] 318 (Cognis Japan), PANACET[®] (NOF CORPORATION), Miglyol[®] 810, Miglyol[®] 812 (Mitsuba Trading Co., Ltd.) y JPE PANACET[®] (YUKA SANGYO CO., LTD.).

55 Cuando no se puede disolver fácilmente el maxacalcitol en dicho solvente, se puede disolver en una ayuda de disolución y disolverlo después en el solvente. Como ejemplos de la ayuda de disolución, se incluyen alcoholes inferiores, preferiblemente etanol anhidro o 2-propanol, y más preferiblemente etanol anhidro. Preferiblemente, se añade la ayuda de disolución en una cantidad mínima necesaria para la disolución del maxacalcitol, ya que afecta de manera adversa a la estabilidad de la emulsión. La cantidad de ayuda de disolución es del 0,001 al 0,1% en peso, y preferiblemente del 0,01 al 0,1% en peso, en base al peso total de la loción de la presente invención.

60 Preferiblemente, el surfactante no iónico tiene un valor de HLB de 7 a 15 y preferiblemente de 8 a 11. La estructura del surfactante no iónico no está limitada y se prefiere el tipo éster. Como ejemplos de surfactante no iónico éster que tiene un valor de HLB de 8 a 11, se incluyen monoestearatos de polioxietilenglicerol, tales como el monoestearato de polioxietilen(5)glicerol y el monoestearato de polioxietilen(15)glicerol, monoestearato de glicerol autoemulsionable, monoestearato de polioxietilen(15)glicol, polioxietileno (20) aceite de ricino hidrogenado,

monomiristato de hexaglicerol, monolaurato de sorbitán, triestearato de polioxietilen(20)sorbitán y tetraoleato de polioxietilen(30)sorbit. Se prefiere el monoestearato de polioxietilen(5)glicerol. Éstos pueden ser usados solos o en combinación de dos o más de ellos.

5 La cantidad de surfactante no iónico contenida en la loción afecta a la absorción percutánea del maxacalcitol. En general, la absorción percutánea aumenta a medida que disminuye la cantidad de surfactante no iónico. Dado que una cantidad significativamente baja de surfactante no iónico impide la emulsión, la cantidad es del 0,001 al 5% en peso, preferiblemente del 0,01 al 2,5% en peso y más preferiblemente del 0,05 al 1% en peso, en base al peso total de la loción de la presente invención.

10 Se puede usar cualquier base oleaginoso generalmente empleada en preparaciones externas para la piel o en cosméticos para la piel sin limitación. Como ejemplos de la base oleaginoso, se incluyen vaselina, parafina, cera de abejas blanca, hidrocarburos gelificantes, cera de carnauba, cera ceresina, ácido esteárico, monoestearato de batilo, ácido behénico y alcohol behenílico. Se prefiere el monoestearato de batilo. La cantidad de base oleaginoso es del 0,001 al 5% en peso, preferiblemente del 0,01 al 2,5% en peso y más preferiblemente del 0,05 al 0,5% en peso, en base al peso total de la loción de la presente invención.

15 La fase acuosa de la loción de la presente invención está compuesta por agua, un espesante hidrosoluble y un ajustador del pH.

20 La loción de la presente invención es emulsiva y contiene un espesante hidrosoluble, que imparte una adecuada viscosidad que no provoca goteo de la loción. Como ejemplos del espesante hidrosoluble, se incluyen polímeros hidrosolubles, tales como un polímero de carboxivinilo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Se prefiere el polímero de carboxivinilo, que exhibe una sensación satisfactoria al realizar la aplicación. Como ejemplos del polímero de carboxivinilo, se incluyen AQUPEC[®] (SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD.), Carbopol[®] 980, Carbopol[®] 981 (BF Goodrich, CBC, Nikko Chemicals Co., Ltd.), Junlon[®] (Nihonjunyaku Co., Ltd.) e Hybis Wako[®] (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Una cantidad más elevada de espesante hidrosoluble es efectiva para la prevención del goteo de la loción, pero presenta inconvenientes de sensación insatisfactoria en el uso debido a pegajosidad y una baja absorción percutánea del maxacalcitol. Por lo tanto, se ha de determinar cuidadosamente la cantidad de espesante hidrosoluble. La cantidad del espesante hidrosoluble es del 0,05 al 1% en peso, preferiblemente del 0,1 al 0,5% en peso y más preferiblemente del 0,1 al 0,3% en peso, en base al peso total de la loción de la presente invención.

25 El ajustador del pH es una amina orgánica, y preferiblemente una mono-, di- o trietanolamina C₁-C₆. Como ejemplos de dicha amina, se incluyen monoetanolamina, diisopropanolamina y trietanolamina. Se prefiere la diisopropanolamina.

30 En la loción de la presente invención, se puede estabilizar el principio activo, maxacalcitol, alcalinizando la loción. La alcalinidad es de un pH de 8 a 11, preferiblemente un pH de 8,5 a 11 y más preferiblemente un pH de 9 a 10,5. Como se ha descrito anteriormente, WO02/017932 (Documento de patente 3) desvela que el maxacalcitol puede ser químicamente estabilizado en solución acuosa alcalinizando la solución. Según esta divulgación, sin embargo, el maxacalcitol es más estable en un ambiente alcalino a aproximadamente un pH de 8,0. Sorprendentemente, considerando la técnica anterior, se consigue una gran estabilidad química a un valor de pH mucho mayor de aproximadamente 8,0 en la loción de la presente invención. Se puede usar el ajustador de pH antes descrito para ajustar el valor de pH del líquido a tal elevado valor. Se hace notar que un valor de pH mayor de 11 provocará irritación cutánea.

35 En la presente invención, se considera que el maxacalcitol contenido en la loción es "estable" cuando el % de residuo de maxacalcitol en la loción es de al menos un 90%, preferiblemente de al menos un 95% y más preferiblemente de al menos un 96% después de almacenar la loción durante 12 semanas a 50°C, o de al menos un 95%, y preferiblemente de al menos un 99%, después de almacenarla durante 24 meses a 25°C y con un 60% de HR.

40 La fase acuosa en la loción de la presente invención puede contener además un alcohol polihídrico hidrosoluble. Un alcohol polihídrico hidrosoluble tiene al menos dos grupos hidroxilo en su molécula y se usa generalmente en preparaciones externas para la piel o en cosméticos para la piel. Se puede usar cualquier alcohol polihídrico hidrosoluble sin limitación. Como ejemplos de alcohol polihídrico hidrosoluble, se incluyen glicerol, propilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, 1,3-butilenglicol, poliglicerol, polietilenglicol 300 a 1500, sorbitol, xilitol y manita. Se prefieren el propilenglicol y el 1,3-butilenglicol, y es más preferido el 1,3-butilenglicol. La absorción percutánea del maxacalcitol resulta también afectada por la cantidad de alcohol polihídrico hidrosoluble contenida en la loción. A medida que aumenta la cantidad, la absorción percutánea mejora. Sin embargo, una cantidad significativamente grande causa una sensación insatisfactoria en el uso debido a pegajosidad. Por consiguiente, la cantidad es del 5 al 50% en peso, preferiblemente del 10 al 30% en peso y más preferiblemente del 15 al 25% en peso, en base al peso

total de la loción de la presente invención. Éstos pueden ser usados solos o en combinación de dos o más de ellos.

En una realización preferida, la loción de la presente invención contiene de 2 a 100 $\mu\text{g/g}$ de maxacalcitol, de un 1 a un 20% en peso de triglicérido de cadena media, de un 0,01 a un 2,5% en peso de surfactante no iónico éster que tiene un valor de HLB de 8 a 11, de un 0,1 a un 0,5% en peso de polímero de carboxivinilo, de un 10 a un 30% en peso de propilenglicol o 1,3-butilenglicol y diisopropanolamina en una cantidad necesaria para dar un valor de pH de 8,5 a 11, en base al peso total de la loción de la presente invención.

En una realización más preferida, la loción de la presente invención contiene de 5 a 50 $\mu\text{g/g}$ de maxacalcitol, de un 1 a un 10% en peso de triglicérido de cadena media, de un 0,05 a un 1% en peso de monoestearato de polioxietilen(5)glicerol, de un 0,1 a un 0,3% en peso de polímero de carboxivinilo, de un 15 a un 25% en peso de 1,3-butilenglicol y diisopropanolamina en una cantidad necesaria para dar un valor de pH de 9 a 10,5, en base al peso total de la loción de la presente invención.

La loción en emulsión de aceite en agua de la presente invención exhibe una eficacia de preservación positiva incluso aunque no se añada ningún conservante como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, puede contener un conservante, tal como un parabén, si es necesario. La loción puede contener además una ayuda surfactante, tal como L-arginina, L-histidina, cetilsulfato de sodio o N-acil-L-glutamato de sodio, y un estabilizador, tal como DL- α -tocoferol, citrato de sodio o dibutilhidroxitolueno. Cuando se usa una ayuda surfactante, ésta es preferiblemente añadida en una cantidad traza, es decir, de un 0,0001 a un 0,1% en peso, y preferiblemente de un 0,001 a un 0,1% en peso, en base al peso total de la loción de la presente invención. Cuando se usa un estabilizador, éste es añadido en una cantidad del 0,01 al 0,5% en peso, preferiblemente del 0,05 al 0,2% en peso y más preferiblemente del 0,1 al 0,2% en peso, en base al peso total de la loción de la presente invención. Además, se pueden añadir un tinte, un agente saborizante, un pigmento, un absorbente de ultravioleta y/u otros aditivos, en caso de ser necesario.

La loción en emulsión de aceite en agua de la presente invención se refiere a la definida por The Japanese Pharmacopoeia, Decimocuarta Edición.

El método de formación de la loción de emulsión de aceite en agua de la presente invención no está limitado. Por ejemplo, se disuelve una cantidad predeterminada de maxacalcitol en una cantidad predeterminada de ayuda de disolución, tal como etanol. Por separado, se disuelve una cantidad predeterminada de surfactante no iónico en un triglicérido de cadena media, que es un componente de la base oleaginosa. Se mezclan entonces estas soluciones. Se añade a la solución resultante una mezcla obtenida añadiendo una cantidad predeterminada de alcohol polihídrico, una cantidad predeterminada de espesante hidrosoluble y una cantidad apropiada de un ajustador del pH a agua purificada. Finalmente, se añade a la mezcla resultante el componente de la base oleaginosa antes descrito en una cantidad necesaria para dar un volumen final de loción en emulsión de aceite en agua.

La loción en emulsión de aceite en agua de la presente invención puede ser usada en el tratamiento de trastornos cutáneos, tales como psoriasis, *v.g.*, psoriasis vulgar, eritroderma ictiosiforme y disqueratosis congénita, *v.g.*, queratoderma palmoplantar, y en particular en el tratamiento de las psoriasis. La dosificación terapéuticamente efectiva depende del grado del trastorno. Por ejemplo, se administra una loción en emulsión de aceite en agua que contiene de 1 a 200 $\mu\text{g/g}$, preferiblemente de 2 a 100 $\mu\text{g/g}$ y más preferiblemente de 5 a 50 $\mu\text{g/g}$, de maxacalcitol de una vez a la semana a diez veces al día, preferiblemente de una vez cada dos días a cuatro veces al día.

Son sujetos a los que se puede aplicar tópicamente la loción en emulsión de aceite en agua de la presente invención mamíferos tales como humanos, perros, gatos, vacas, caballos y monos. Un sujeto preferido es un humano.

La presente invención proporciona una loción que contiene maxacalcitol, la cual es útil como preparación externa para la piel, ya que exhibe una gran estabilidad química y una gran absorción percutánea del maxacalcitol y menor goteo.

Mejor modo de realización de la invención

La presente invención es descrita con más detalle haciendo referencia a Ejemplos y Ejemplos de ensayo, pero no se habría de limitar a éstos.

Ejemplos

[Ejemplos 1 a 5]

Se pesaron monoestearato de polioxietilen(5)glicerol que tenía un HLB de 9,5, monoestearato de batilo, dibutilhidroxitolueno y triglicérido de cadena media (Miglyol 810) para obtener la proporción mostrada en la Tabla 1, se mezclaron y se calentaron hasta fundirlos. Se añadió a la fusión una solución de maxacalcitol en etanol anhidro

para preparar una fase oleosa. Se disolvieron por separado 1,3-butilenglicol, L-arginina y diisopropanolamina en agua purificada en la proporción mostrada en la Tabla 1 para preparar la fase acuosa 1. Además, se disolvió polímero de carboxivinilo (Carbopol 981) en agua purificada para preparar la fase acuosa 2. Se añadieron a la fase acuosa 1 calentada hasta 60°C la fase oleosa calentada hasta 80°C y la fase acuosa 2 calentada hasta 60°C secuencialmente, y se agitó la mezcla resultante para obtener una loción en emulsión de aceite en agua que tenía un valor de pH mostrado en la Tabla 1. Se midió el valor del pH sin diluir la loción usando un medidor de pH fabricado por HORIBA, Ltd. Se emplearon los mismos procedimientos de medición en los siguientes ejemplos.

[Ejemplos 6 a 11]

Se preparó una loción en emulsión de aceite en agua como se describe en el Ejemplo 5, excepto por utilizar el surfactante no iónico éster mostrado en la Tabla 3 en lugar del monoestearato de polioxietileno(5)glicerol usado en el Ejemplo 5.

[Ejemplo comparativo 1]

Según un procedimiento desvelado en WO99/44617, se preparó una loción en emulsión de aceite en agua que contenía maxacalcitol para obtener la formulación mostrada en la Tabla 4. Dado que no se disolvió el maxacalcitol en ningún material de base, se disolvió preliminarmente en etanol anhidro antes de su uso.

[Ejemplo 12 y Ejemplo comparativo 2]

Se preparó una loción en emulsión de aceite en agua como se describe en el Ejemplo 5, excepto por cambiar la cantidad de diisopropanolamina mostrada en la Tabla 1 a la mostrada en la Tabla 5 para cambiar el pH del producto de básico a substancialmente neutro.

[Ejemplos 13 a 18]

Se preparó una loción como se describe en el Ejemplo 4, excepto por cambiar la cantidad de diisopropanolamina en la loción a la mostrada en la Tabla 8.

[Ejemplos comparativos 3 a 6]

Se usaron los siguientes productos de loción comerciales como Ejemplos comparativos 3 a 6:

Loción Bonalfa™ 2 µg/g: un producto de loción que contiene un 0,0002% de tacalcitol (de TEIJIN PHARMA LIMITED) (Ejemplo comparativo 3);

Loción Rinderon™ VG: un producto de loción que contiene 1,2 mg de valerato de betametasona y 1 mg de sulfato de gentamicina (de Shionogi & Co., Ltd.) (Ejemplo comparativo 4);

Loción Lidomex™ Kowa: un producto de loción que contiene un 0,3% de valerato acetato de prednisolona (de Kowa) (Ejemplo comparativo 5); y

Dermovate™ Scalp: un producto de loción que contiene un 0,05% de propionato de clobetasol (de GlaxoSmithKline) (Ejemplo comparativo 6).

[Ejemplo de ensayo 1] Prueba de permeación cutánea

Se estudiaron los productos de los Ejemplos 1 a 5 y del Ejemplo comparativo 1 en cuanto a la prueba de permeación cutánea. Se fijó un marco de plástico (4 cm²) al dorso rasurado del cuello de un ratón desnudo bajo anestesia. Después de administrar 20 mg de muestra transdérmicamente al interior del marco, se fijó el marco con un vendaje adhesivo. Una hora después y cuatro horas después, se secó la superficie de la piel en el sitio de la administración con una torunda de algodón humedecida con etanol al 70% bajo anestesia. Después de sangrar al ratón hasta la muerte, se tomó una muestra de la piel en el sitio de la administración. Después de homogeneizar la muestra de piel en metanol, se recogió la fase líquida. Tras evaporar la fase líquida a sequedad, se añadieron éter y agua. Se separó la capa etérea, se secó y se disolvió luego en etanol para preparar una solución de muestra. Se analizó la solución de muestra con un cromatógrafo líquido de alto rendimiento de fase invertida (columna: Inertsil ODS-3 (fabricada por GL Science), longitud de onda de detección: 265 nm, fase móvil: solución acuosa de acetato de amonio 50 mM:acetonitrilo = 60:40), para determinar la proporción de la cantidad de maxacalcitol en la piel con respecto a la cantidad contenida en la dosis aplicada.

En las Tablas 1 y 4 se muestran los resultados. El punto "concentración OCT en la piel" indica los resultados de la

prueba de permeabilidad cutánea. Un valor mayor representa una mayor absorción percutánea. Los Ejemplos 1 a 5 que contienen triglicérido de cadena media (Miglyol 810) muestran una gran absorción percutánea del maxacalcitol.

[Ejemplo de ensayo 2] Prueba de estabilidad del maxacalcitol 1

Se estudiaron los productos de los Ejemplos 3 a 12 y de los Ejemplos comparativos 1 a 2 en cuanto a la estabilidad del maxacalcitol en condiciones aceleradas.

Después de guardar las muestras en una cámara con control de temperatura y de humedad fijada a 40°C y un 75% de HR, o en una cámara con control de temperatura fijada a 50°C, se determinaron sus contenidos en maxacalcitol. En la determinación del contenido en maxacalcitol, se añadieron una solución de nitrato de plata, una solución de patrón interno y etanol a 1 g de cada muestra y se agitó la mezcla. Después de añadir una solución de cloruro de sodio, se usó una parte del líquido sobrenadante recogido por separación centrífuga como solución de muestra. Se analizó esta solución con un cromatógrafo líquido de alto rendimiento de fase invertida (columna: YMC-Pack A-303 (fabricada por YMC), longitud de onda de detección: 265 nm, fase móvil: mezcla de agua:acetonitrilo:tetrahidrofurano = 7:4:1), para determinar el contenido en maxacalcitol en cada muestra y calcular el % de residuo de maxacalcitol en relación al valor inicial.

[Ejemplo de ensayo 3] Prueba de estabilidad del maxacalcitol 2

Se estudió el producto del Ejemplo 4 en cuanto a la estabilidad del maxacalcitol en condiciones de prueba de estabilidad a largo plazo.

Después de guardar las muestras en una cámara con control de temperatura y de humedad fijada a 25°C y un 60% de HR, se determinaron sus contenidos en maxacalcitol. Se determinó el contenido en maxacalcitol como se describe en el Ejemplo de ensayo 2. En la Tabla 2 se muestran los resultados.

En las Tablas 1 a 5 se muestran los resultados del % de residuo OCT de los Ejemplos de ensayo 2 y 3. Estos resultados demuestran que el maxacalcitol en cada producto de la presente invención es estable a un pH por encima de 8,5. El Ejemplo comparativo 1 mostrado en la Tabla 4, donde se aplica una formulación que exhibe estabilidad química cuando se usa tacalcitol al maxacalcitol, exhibe una baja estabilidad química del maxacalcitol. La Tabla 5 demuestra que, mientras que el contenido en maxacalcitol en la loción en emulsión de aceite en agua de la presente invención disminuye a pH neutro, éste se mantiene a pH básico.

[Ejemplo de ensayo 4] Prueba de viscosidad y fluidez

Se estudiaron los productos de loción del Ejemplo 4 y de los Ejemplos comparativos 3 a 6 en cuanto a viscosidad y fluidez en las siguientes condiciones:

Prueba de viscosidad: Se midió la viscosidad con un viscosímetro de tipo B (B8H, rotor: HH-12, medida a 25°C).

Prueba de fluidez 1: En un portaobjetos de vidrio inclinado en 45°, se pusieron gota a gota 0,5 ml de cada muestra para medir el tiempo transcurrido hasta que la muestra se movió 50 mm.

Prueba de fluidez 2: En una placa de plástico vertical (300 mm de longitud) para observación, se pusieron gota a gota 0,5 ml de cada muestra para medir la distancia de movimiento de la muestra durante 30 segundos.

En la Tabla 6 se muestran los resultados. Estos resultados demuestran que la loción del Ejemplo 4 tiene una mayor viscosidad y un menor goteo (menor fluidez) que los productos de loción de los Ejemplos comparativos 3 a 6.

[Ejemplo de ensayo 5] Prueba de irritación (prueba de irritación primaria en la mucosa del ojo del conejo)

Se aplicó al ojo de un conejo inmovilizado 0,1 ml del producto del Ejemplo 4. Se determinó entonces la irritación 1, 3, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación (no se lavó el ojo). También se evaluó de forma similar un grupo en el que se lavó cada ojo con agua templada durante un minuto a los 30 segundos de la administración del producto. Se hizo la determinación del grado de irritación según el criterio descrito por Draize (Draize, J.H., Appraisal of the safety of chemical in foods, drugs and cosmetics, Association of Food and Drug Officials of the United States, 49-51, 1959) y se evaluaron los resultados según la clasificación descrita por Kay-Calandra (Kay, J.H. y Valandra, J.C., Interpretation of eye irritation tests, J Soc. Cosm, Chem., 281-289, 1962).

En la Tabla 7 se muestran los resultados. Muestran no irritación para el grupo cuyo ojo no fue lavado y casi ninguna irritación para el grupo cuyo ojo fue lavado.

[Ejemplo de ensayo 6] Prueba de eficacia conservadora

Se estudiaron las lociones del Ejemplo 4 y de los Ejemplos 13 a 18 en cuanto a la eficacia conservadora según el apartado "Eficacia conservadora" (categoría IB) en la información de referencia de The Japanese Pharmacopoeia, Decimocuarta Edición. Para explicarlo con detalle, se cultivaron por separado *S. aureus* (bacteria) y *A. niger* (hongo) según la descripción de la Farmacopea para preparar soluciones de organismos de inóculo. Después de mezclar homogéneamente cada solución de organismo de inóculo con cada loción, se guardó cada muestra durante dos semanas a una temperatura de 30 a 35°C para *S. aureus* o de 20 a 25°C para *A. niger*. Se determinaron los números de bacterias o de hongos en la solución de organismo de inóculo y en el producto guardado durante dos semanas mediante un método de vertido en placa de agar. Se evalúa la eficacia conservadora como positiva cuando el número de bacterias *S. aureus* se reduce al 1% o menos del de las bacterias inoculadas o el número de hongos *A. niger* es igual o inferior al de los hongos inoculados.

Se muestran los resultados de las pruebas de eficacia conservadora frente a *S. aureus* y *A. niger* en la Tabla 8. Para todas las lociones estudiadas frente a *S. aureus* y *A. niger* que tienen diversos valores de pH básicos, se evaluó la eficacia conservadora como positiva. Los resultados demuestran que la loción en emulsión de aceite en agua de la presente invención que se alcaliniza añadiendo una cantidad adecuada de diisopropanolamina exhibe una eficacia conservadora positiva sin conservante irritante alguno, tal como un parabén.

[Tabla 1]

Tabla 1

Ingredientes (% p)		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Maxacalcitol		0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Etanol anhidro		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Triglicérido de cadena media		1	1	5	5	10
Monoestearato de polioxietilen(5)glicerol		0,2	1	1	0,2	1
Monoestearato de batilo		-	-	-	0,2	-
Diisopropanolamina		1,16	1,16	1,16	1,16	1,16
1,3-Butilenglicol		10	10	10	20	10
Polímero de carboxivinilo		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Dibutilhidrotolueno		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
L-Arginina		-	-	-	0,001	-
Agua purificada		resto	resto	resto	resto	resto
pH		9,9	10,0	10,0	9,9	10,0
Concentración OCT en piel (% de dosis)	1 hora	10,7 ± 0,9	7,4 ± 1,4	6,6 ± 2,0	5,4 ± 1,2	5,2 ± 0,7
	4 horas	18,3 ± 1,5	6,6 ± 0,6	3,6 ± 0,2	10,4 ± 2,9	4,8 ± 2,5
% Residuo OCT (40°C, 75% HR, 12 semanas)		-	-	96,3	99,2	97,9
% Residuo OCT (50°C, 12 semanas)		-	-	93,1	98,4	95,2
*OCT: maxacalcitol						

25

[Tabla 2]

25°C, 60% HR	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses
% Residuo OCT	100,0%	99,8%	99,7%	100,0%	99,7%	99,8%	100,3%

[Tabla 3]

30

Tabla 3

	Surfactante no iónico éster	Valor de HLB	% Residuo OCT	
			40°C, 75% HR, 12 semanas	50°C, 12 semanas
Ejemplo 6	Monoestearato de glicerol autoemulsionante	10	95,7	92,9
Ejemplo 7	Monoestearato de polioxietilen(10)glicol	11	97,2	94,5
Ejemplo 8	Polioxietileno (20) aceite de ricino hidrogenado	10,5	98,6	95,9
Ejemplo 9	Monomiristato de hexaglicerol	11	96,2	92,9

ES 2 625 112 T3

Ejemplo 10	Monolaurato de sorbitán	8,6	94,2	90,0
Ejemplo 11	Triestearato de polioxietilen(20)sorbitán	10,5	96,5	93,8

[Tabla 4]

Tabla 4

5

Ingrediente (% p)	Ejemplo comparativo 1	
Maxacalcitol	0,0025	
Etanol anhidro	Traza	
DL- α -Tocoferol	0,02	
Adipato de diisopropilo	0,5	
Vaselina blanca	3,5	
Parafina	0,7	
Alcohol estearílico	0,3	
Escualano	1,7	
Monoestearato de glicerol oleofílico	0,6	
Polioxietileno (60) aceite de ricino hidrogenado	1	
Polioxietileno (23) alcohol cetílico	1	
Hidroxibenzoato de metilo	0,1	
Hidroxibenzoato de propilo	0,05	
Citrato de sodio	0,57	
Propilenglicol	10	
Goma xantana	0,6	
Hidrógeno fosfato disódico	cantidad suficiente	
Dihidrógeno fosfato de potasio	cantidad suficiente	
Agua purificada	resto	
pH	7,6	
Concentración de OCT en piel (% de dosis)	4 horas	3,5
% Residuo OCT (40°C, 75% HR, 4 semanas)	87,4	
% Residuo OCT (50°C, 4 semanas)	76,2	

[Tabla 5]

Tabla 5

10

Ingrediente (% p)	Ejemplo 5	Ejemplo 12	Ejemplo comparativo 2
Diisopropanolamina	1,16	0,33	0,16
pH	10,0	8,5	6,5
% Residuo OCT (40°C, 75% HR, 12 semanas)	97,9	97,3	87,4
% Residuo OCT (50°C, 12 semanas)	95,2	94,9	74,2

[Tabla 6]

Tabla 6

15

	Viscosidad (mPs·s)	Tiempo (segundos)	Distancia de movimiento (mm)
Ejemplo 4	1.085,4±16,8	39,16±2,30	103±1,73
Ejemplo comparativo 3	384,6±2,1	2,91±0,41	164±4,93
Ejemplo comparativo 4	477,7±9,6	12,12±0,85	139±2,65
Ejemplo comparativo 5	358,9±2,0	2,92±0,19	203±4,36
Ejemplo comparativo 6	68,4±4,8	0,57±0,10	300 o superior

[Tabla 7]

Tabla 7

Tratamiento	Número de animales	Puntuación por Draize (media)					Clasificación por Kay y Calandra
		1 h después	3 h después	24 h después	48 h después	72 h después	
Ojo no lavado	6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	Sin irritación
Ojo lavado	3	0,7	0,4	0,0	0,0	0,0	Casi sin irritación

5

[Tabla 8]

Tabla 8

	Diisopropanol amina (% p)	pH	Resultados (<i>S. aureus</i>)			Resultados (<i>A. niger</i>)		
			Número de bacterias inoculadas	Número de bacterias 2 semanas después	Eficacia conservadora	Número de hongos inoculados	Número de hongos 2 semanas después	Eficacia conservadora
Ejemplo 4	1,16	10,0	$3,9 \times 10^5$	<10	Positiva	$2,4 \times 10^5$	<10	Positiva
Ejemplo 13	0,60	9,4	$4,6 \times 10^5$	<10	Positiva	$2,5 \times 10^5$	<10	Positiva
Ejemplo 14	0,55	9,3	$4,6 \times 10^5$	<10	Positiva	$2,4 \times 10^5$	$2,0 \times 10^2$	Positiva
Ejemplo 15	0,50	9,2	$4,6 \times 10^5$	<10	Positiva	$2,4 \times 10^5$	$1,0 \times 10^2$	Positiva
Ejemplo 16	0,45	9,0	$4,6 \times 10^5$	<10	Positiva	$2,4 \times 10^5$	$1,8 \times 10^2$	Positiva
Ejemplo 17	0,40	8,8	$4,6 \times 10^5$	<10	Positiva	$2,4 \times 10^5$	$5,3 \times 10^2$	Positiva
Ejemplo 18	0,35	8,5	$4,6 \times 10^5$	<10	Positiva	$2,4 \times 10^5$	$4,6 \times 10^2$	Positiva

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una loción en emulsión de aceite en agua alcalina, consistente en 22-oxa-1 α ,25-dihidroxitamina D₃, un triglicérido de cadena media, un surfactante no iónico y un espesante hidrosoluble, donde la alcalinidad está en un rango de pH de 8,5 a 11 y donde la alcalinidad es aportada mediante la adición de una amina orgánica.
2. La loción según la reivindicación 1, donde la cantidad del triglicérido de cadena media es del 0,5 al 25% en peso en base al peso total de la loción.
- 10 3. La loción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde el surfactante no iónico tiene un valor de HLB de 8 a 11.
4. La loción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además incluye un alcohol polihídrico hidrosoluble.
- 15 5. Una loción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de un trastorno cutáneo en un mamífero, donde dicho tratamiento consiste en administrar tópicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de la loción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 a un mamífero que sufre de un trastorno cutáneo.
- 20 6. La loción para uso según la reivindicación 5, donde el trastorno cutáneo es disqueratosis congénita.
7. La loción para uso según la reivindicación 6, donde la disqueratosis congénita es seleccionada entre el grupo consistente en psoriasis, eritroderma ictiosiforme y queratoderma palmoplantar.
8. La loción para uso según la reivindicación 7, donde la disqueratosis congénita es psoriasis.