(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 676 701**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/402	(2006.01)
A61P 17/02	(2006.01)
A61P 17/10	(2006.01)
A61P 17/12	(2006.01)
A61P 17/16	(2006.01)
A61K 8/25	(2006.01)
A61K 8/67	(2006.01)
A61K 8/81	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013** **PCT/EP2013/061185**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013** **WO13178745**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013** **E 13725714 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018** **EP 2854801**

(54) Título: **Composiciones tópicas de tipo gel acuoso en forma de suspensión homogénea de un principio activo de la clase de los retinoides que contienen al menos una sílice hidrófoba**

(30) Prioridad:

01.06.2012 FR 1255113
01.06.2012 US 201261654675 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2018

(73) Titular/es:

GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT (100.0%)
2400 Route des Colles Les Templiers
06410 Biot, FR

(72) Inventor/es:

DUPRAT, AGNÈS

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 676 701 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

Composiciones tópicas de tipo gel acuoso en forma de suspensión homogénea de un principio activo de la clase de los retinoides que contienen al menos una sílice hidrófoba

La presente invención se refiere a composiciones tópicas de tipo gel acuoso en forma de suspensión homogénea de un principio activo de la clase retinoides que contienen al menos una sílice hidrófoba, a su método de preparación y a su utilización en el tratamiento de enfermedades dermatológicas.

Los retinoides se utilizan en el tratamiento de numerosas afecciones dermatológicas y son particularmente eficaces en el tratamiento de dermatosis como el acné y la psoriasis. Sin embargo, la aplicación tópica de retinoides puede producir irritación de la piel, sequedad y eritema.

La utilización de una forma galénica en forma gel acuoso en la que el retinoide se encontraría en forma dispersa parecía ser una vía interesante para tratar de minimizar la irritación gracias a una liberación lenta y prolongada del retinoide desde su forma dispersa, lo que podría haber llevado a una penetración cutánea progresiva.

Sin embargo, la producción de este tipo de suspensión homogénea en las condiciones habituales de formulación ha presentado muchos inconvenientes, que no han permitido obtener la suspensión homogénea esperada.

Habitualmente, las suspensiones, es decir las dispersiones de un sólido insoluble y finamente dividido en un medio líquido, se preparan con ayuda de agentes humectantes o dispersantes y/o agentes no disolventes del principio activo. Estos agentes permiten dispersar de manera homogénea las partículas del principio activo y mantenerlas en suspensión en la composición farmacéutica.

Ahora bien, la utilización de uno de estos agentes solo, o una mezcla de agente humectante y no disolvente del retinoide utilizado, no ha permitido obtener una suspensión homogénea, es decir una buena dispersión de las partículas de retinoide en el medio líquido. Esta elaboración ha conducido más bien a la disolución parcial del retinoide, a la formación de aglomerados o a una inestabilidad física de la composición. A modo de ejemplo, el documento DE 199 46 181 propone emulsiones que comprenden un aceite polar líquido y un compuesto que permite aumentar la polaridad de este aceite.

Por lo tanto, había necesidad de encontrar un medio técnico para realizar dicha suspensión homogénea de un principio activo de la clase retinoides en un gel acuoso y de evaluar su estabilidad física, penetración, eficacia y tolerancia.

Se ha encontrado, inesperadamente, que la utilización de una sílice hidrófoba permite resolver este problema y obtener suspensiones homogéneas de un principio activo de la clase de retinoides en un gel acuoso, presentando así una buena estabilidad física, buena estabilidad química y buena tolerancia cutánea.

La manera que la sílice hidrófoba se elabora en el curso del procedimiento de preparación de estas suspensiones homogéneas es igualmente particular determinante para la obtención del resultado buscado. El procedimiento de preparación de estas composiciones constituye pues una parte de la invención. Esta invención, que va a ser presentada a continuación, se aplica a cualquier principio activo de la clase retinoides, más especialmente a los descritos en la solicitud WO 2006/0066978 y aún más especialmente al ácido 3”-terc-butil-4’-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1’;3’1”]-terfenil-4-carboxílico.

Compendio de la invención

Un primer objeto según la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

a) un principio activo de la clase retinoides,

b) al menos un agente gelificante,

c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua.

De manera ventajosa, la composición según la invención puede comprender igualmente al menos un agente conservador.

Un segundo objeto según la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como la descrita anteriormente y que comprende las etapas siguientes:

a) una primera etapa de adición del 20% al 80% en peso del agente gelificante total en la cantidad total de agua,

b) una segunda etapa de premezcla en estado sólido del principio activo de la clase de retinoides con al menos una sílice hidrófoba,

c) una tercera etapa, a temperatura ambiente y bajo homogenización, de adición de la premezcla obtenida en la etapa b) en el gel líquido obtenido en la etapa a), y por último

d) una cuarta etapa de adición bajo homogenización de la cantidad restante de agente gelificante sobre el medio obtenido en la etapa c).

Cuando la composición también contiene uno o más conservantes, éstos se disuelven mejor en agua antes de la etapa a) de adición de una parte del agente gelificante.

Un tercer objeto según la invención se refiere a una composición farmacéutica como la descrita anteriormente para su uso como medicamento.

Un cuarto objeto según la invención se refiere a una composición farmacéutica tal como la descrita anteriormente para su uso en el tratamiento de trastornos dermatológicos relacionados con un trastorno de queratinización que implica diferenciación o proliferación celular.

Un quinto objeto según la invención se refiere a una composición farmacéutica tal como la descrita anteriormente para uso en el tratamiento de enfermedades dermatológicas tales como las definidas anteriormente y selecciona del grupo que comprende

1) las afecciones dermatológicas relacionadas con un trastorno de la queratinización relativo a la diferenciación y proliferación celular, especialmente para el tratamiento de los acnés comunes, comedones, polimorfos, rosáceas, los acnés noduloquísticos, acné conglobata, los acnés seniles, los acnés secundarios tal como el acné solar, medicado o profesional;

2) los trastornos de la queratinización, especialmente las ictiosis, los estados ictiosiformes, la ictiosis lamelar, la enfermedad de Darrier, las queratodermias palmoplantares, las leucoplasias, la pitiriasis rubra pilaris y los estados leucoplasiformes, el liquen cutáneo o mucoso (bucal);

3) las afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de proliferación celular, y especialmente todas las formas de psoriasis, ya sea cutánea, mucosa o ungueal, e incluso el reumatismo psoriásico, o alternativamente la dermatitis atópica y diferentes formas de eccema;

4) los trastornos cutáneos debido a la exposición a la radiación UV así como para reparar o luchar contra el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico, o para reducir las pigmentaciones y las queratosis actínicas, o cualquier patología asociada con el envejecimiento cronológico o actínico, como xerosis, pigmentaciones y arrugas;

5) cualquier afección relacionada con proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas, sea o no de origen vírico tales como las verrugas comunes, verrugas planas, molusco contagioso y epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis orales o floridas;

6) los trastornos dermatológicos tales como las dermatosis inmunitarias como el lupus eritematoso, las enfermedades inmunitarias ampollosas y enfermedades del colágeno, tales como la esclerodermia;

7) los estigmas de la atrofia epidérmica y/o la atrofia dérmica provocada por los corticosteroides locales o generales, o cualquier otra forma de atrofia cutánea,

8) los trastornos de cicatrización o para prevenir o para reparar las estrías, o para favorecer la cicatrización,

9) en el tratamiento de cualquier afección de origen fúngico sobre la piel tales como la tiña del pie y la pitiriasis versicolor,

10) los trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;

11) los estados cancerosos o precancerosos, cutánea o de las mucosas tales como las queratosis actínicas, la enfermedad de Bowen, los carcinomas *in situ*, el queratoacantoma y los cánceres de cutáneos como el carcinoma de células basales (BCC), carcinoma de células escamosas (SCC) y linfomas cutáneos como el linfoma T.

La invención se describirá con más detalle en la descripción y los ejemplos que siguen, así como en las figuras adjuntas en las que:

Las figuras 1 y 7 muestran los resultados de ensayos de dispersión directa del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico en no disolventes.

Las figuras 3, 8 y 9 muestran los resultados de ensayos de dispersión directa del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico en agentes humectantes.

Las Figuras 2, 4 y 10 muestran el aspecto microscópico de composiciones según la invención.

La Figura 5 ilustra las características de distribución en los diferentes compartimentos de la piel de geles según la invención con respecto a un gel de referencia.

La Figura 6 ilustra las características de tolerancia de una composición según la invención con respecto a un gel de referencia y una composición comparativa.

Descripción detallada de la invención

El solicitante por lo tanto ha descubierto sorprendentemente que el uso de una cantidad eficaz de sílice hidrófoba permite obtener una suspensión homogénea de un principio activo principio activo de la clase retinoides en un medio líquido en forma de un gel acuoso en ausencia agentes humectantes o dispersantes.

Por gel acuoso se entiende una forma de dosificación semisólida que contiene un agente gelificante que permite conferir una consistencia a una solución o una dispersión coloidal hidrófila. Un gel puede contener partículas en suspensión.

Por suspensión se entiende una dispersión de un sólido insoluble, o prácticamente insoluble y finamente dividido (es decir, el principio activo de la clase de retinoides) en un medio líquido o semisólido. Por consiguiente, es un dispositivo heterogéneo que consiste en una fase externa líquida continua y una fase interna sólida en forma de partículas.

Habitualmente, las dispersiones de los principios activos se hacen con ayuda de agentes humectantes, agentes dispersantes o usando agentes no disolventes del principio activo. Estos agentes habitualmente permiten dispersar homogéneamente las partículas de principio activo y mantenerlas en suspensión en la composición farmacéutica.

A diferencia del resultado esperado por el experto en la materia, el uso de estos agentes, solos o en combinación, no ha permitido obtener una suspensión homogénea de un principio activo de la clase retinoides en un medio líquido en forma de gel acuoso.

A modo de ilustración, el uso de Marcol152 como agente no disolvente (lipófilo) del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico tomado como ejemplo de principio activo de la clase retinoides no ha permitido obtener una suspensión homogénea en el gel acuoso descrito en la tabla 1.

Tabla 1:

Denominación comercial	Denominación INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico micronizado	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico micronizado	0,01
MARCOL 152	Aceite mineral	0,20
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,10
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,10
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,00
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,00

Por lo tanto, en este ejemplo, la composición obtenida no se presenta en forma de suspensión homogénea, sino que presenta bastantes aglomerados de ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]- terfenil-4-carboxílico que tiene un tamaño comprendido entre 10 y 30 µm. Estos aglomerados se encuentran en la superficie de gotas de no disolvente (lipófilas) como se ilustra en la figura 1.

Sorprendentemente, la adición en la composición de la Tabla 1 de Aerosil® R972 como sílice hidrófoba, ha permitido obtener una dispersión homogénea en el gel acuoso descrito en la tabla 2.

Tabla 2:

Denominación comercial	Denominación INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico micronizado	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico micronizado	0,01
Aerosil® R972	Sílice coloidal anhidra	0,0025
MARCOL 152	Aceite mineral	0,20
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,08
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,08
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,00
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,00

En estas condiciones, la composición obtenida presenta ahora un tamaño de partículas de ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico inferior al obtenido anteriormente, comprendido entre 2 y 10 µm, y en forma de suspensión homogénea tal como se ilustra en la figura 2.

Asimismo, a modo de ilustración, el uso de PLURONIC L44, como agente humectante o dispersante, en combinación con glicerina y ST-CICLOMETICONA-5, como agente no disolvente del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico tomado como ejemplo de principio activo de la clase retinoides no ha permitido obtener una suspensión homogénea en el gel acuoso descrito en la tabla 3.

Tabla 3:

Denominación comercial	Denominación INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico micronizado	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico micronizado	0,01
PLURONIC L44	Poloxamer 124	0,10
GLICERINA	Glicerina	1,00
ST-CICLOMETICONA-5	Ciclopentasiloxano	2,00
RONACARE ALLANTOINE	Alantoína	0,20
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	2,00
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,00

Por lo tanto, en este ejemplo, la composición obtenida no se presenta en forma de suspensión homogénea, sino que presenta bastantes aglomerados de ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico que tiene un tamaño comprendido entre 10 y 250 µm tal como se ilustra en la figura 3.

Sorprendentemente, la adición a la composición de la tabla 1 de Aerosil® R972, como sílice hidrófoba, en lugar de la combinación de dispersante/agentes no disolventes, ha permitido obtener una suspensión homogénea en el gel acuoso descrito en la tabla 4.

Tabla 4:

Denominación comercial	Denominación INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico micronizado	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico micronizado	0,008
Aerosil® R972	Sílice coloidal anhidra	0,002
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,06
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,06
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,00
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,00

En estas condiciones, la composición obtenida presenta ahora un tamaño de partículas de ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico inferior al obtenido anteriormente, entre 2 y 10 µm, y en forma de suspensión homogénea como se ilustra en la figura 4.

Así, un primer objeto según la invención se refiere, por lo tanto, a una composición farmacéutica que comprende:

a) un principio activo de la clase retinoides,

b) al menos un agente gelificante,

c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua

Una realización particular según el primer objeto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

a) un principio activo de la clase retinoides,

b) al menos un no disolvente lipófilo del principio activo,

c) al menos un agente gelificante,

d) al menos una sílice hidrófoba, y

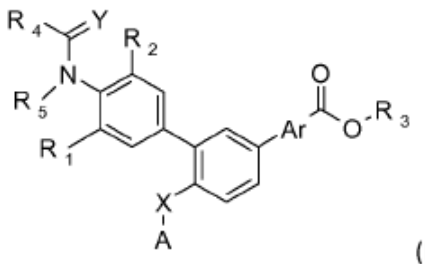
e) agua

Esta composición también puede comprender al menos un agente conservante.

Principio activo de la clase retinoides

Por principio activo de la clase de retinoides se entiende cualquier tipo de retinoide. A modo de ejemplo de retinoide, se puede citar la tretinoína, también denominada ácido retinoico o ácido todo trans retinoico, la isotretinoína, también denominada ácido 13-cis retinoico, el adapaleno, el tazaroteno, el retinol, el retinaldehído o también cualquier retinoide como se describe en la solicitud WO 2006/0066978.

Entre estos compuestos, se prefiere usar los descritos en la solicitud WO 2006/0066978 y representados por la fórmula general (I) siguiente:



(I)

en la que:

- R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical $-CF_3$;

- R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de cloro;

- R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por un grupo metoxi, o también un radical alquilo de 1 a 10 átomos carbono, y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, que contiene una función éter;

- R_4 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

- R_5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

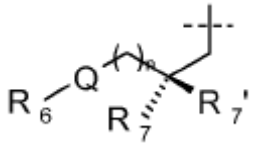
- o bien R_4 y R_5 junto con el enlace -N-C(=Y)- forman un anillo de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;

- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo tal como oxígeno, azufre;

- Ar representa un anillo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;

- X representa un átomo de oxígeno opcionalmente sustituido por una cadena alquilo o alquilamina o un enlace simple C-C;

- A representa un átomo de hidrógeno o la fórmula siguiente:



en la que,

- Q es un átomo de oxígeno o el enlace -NH-;
- R_6 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical $-C(O)CH_3$ o $-C(O)CH_2CH_3$;
- R_7 y R_7' representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, a condición de que R_7 y R_7' no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y las sales de los compuestos de fórmula (I) cuando R_3 representa un átomo de hidrógeno así como los isómeros geométricos de dichos compuestos de fórmula (I).

Entre estos compuestos, se prefiere ácido 3 utilizar el ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico en las composiciones de la presente invención.

En las composiciones de la presente invención, el principio activo de la clase retinoides se usa preferentemente en concentraciones que van de 0,00001% a 5% en peso con respecto al peso total de la composición y preferentemente de 0,005% a 1% en peso.

Agente lipófilo no disolvente

En la invención, las composiciones pueden contener uno o más no disolventes lipófilos del principio activo de la clase retinoides.

El o los disolventes lipófilos se pueden seleccionar de entre aceites minerales líquidos como por ejemplo los productos Marcol 152 o Primol 352, el perhidroescualeno por ejemplo vendido con el nombre de Cosbiol, las ciclometiconas tales como ST Ciclometicona 5, el Q7 79120 100 Silicone Fluid cst, las dimeticonas tales como, por ejemplo, el Fluide DC 225 10 cst.

El o los disolventes no lipófilos se utilizan preferentemente a concentraciones que van de 0,1% a 20% en peso con respecto al peso total de la composición y preferentemente de 0,1% a 5%. en peso.

Agente gelificante

Por agente gelificante se entiende un compuesto polimérico capaz de conferir a la composición la textura de un gel.

El o los agentes gelificantes pueden seleccionarse principalmente entre los polímeros de origen vegetal, las gomas, las pectinas, la celulosa y sus derivados, los polímeros de origen microbiológico tales como la goma de xantano y polímeros gelificantes de origen sintético.

El agente gelificante se elige más preferentemente de la lista que comprende:

- los "Acrilates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymers" comercializados con el nombre Pemulen TR-1 o Pemulen TR-2 por la compañía Lubrizol,

- los gelificantes de la familia de las poliacrilamidas tales como la mezcla acrilamida de sodio / copolímero acriloildimetiltaurato / isohexadecano / polisorbato 80 comercializada con el nombre Simulgel 600PHA por la compañía SEPPIC,

- la mezcla poliacrilamida/isoparafina C13-14/laureth-7 comercializada con el nombre Sepigel 305 por la sociedad Seppic,

- los carbómeros comercializados con el nombre Ultrez 20®, Ultrez 10®, Carbopol 1382® o Carbopol ETD2020NF®, Carbopol 981 o también Carbopol 980 por la empresa Lubrizol,

- los polisacáridos, con, como ejemplos no restrictivos, la goma de xantano, tales como Xantural180® vendidos por la compañía Kelco, la goma gellan vendida con el nombre Kelcogel por Kelco, la goma guar, la celulosa y sus derivados tales como la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio vendida con el nombre Avicel CL-611 por la compañía FMC Biopolymer, la hidroxipropilmetilcelulosa en particular producto comercializado con el nombre de Methocel E4M Premium por la compañía Dow Chemical o la hidroxietilcelulosa, en particular, producto comercializado con el nombre de Natrosol HHX 250® por la compañía Ashland, la carboximetilcelulosa sódica, en particular, la Blanose cellulose gum 7F vendida por la compañía Ashland,

- la familia de silicatos de magnesio y aluminio, tal como Veegum K, comercializado por la compañía Vanderbilt,

- la familia de polímeros acrílicos acoplados a cadenas hidrófobas, tales como el copolímero PEG-150/ decil/SMDI comercializado con el nombre de Aculyn 44 (policondensado que comprende al menos, como componentes, un polietilenglicol con 150 o 180 moles de óxido de etileno, alcohol decílico y metilen bis(4-ciclohexilisocianato) (SMDI), con 35% en peso en una mezcla de propilenglicol (39%) y agua (26%)),

- la familia de almidones modificados, como el almidón de patata modificado comercializado con el nombre de Structure Solanace o sus mezclas,

- la familia de los carragenanos en particular repartidos en cuatro familias principales: κ, λ, β, ω, como los Viscarin® y los Gelcarin® comercializados por la compañía IMCD.

Preferentemente, se usará un agente gelificante de tipo poliacrilamida. Entre los agentes gelificantes de este tipo, se preferirán Simulgel 600 PHA®, Sepigel 305 o también Pemulen TR1 y TR2, conocidos por sus propiedades espesantes y estabilizantes.

El o los agentes gelificante(s) que entran en la composición según la invención se usan preferentemente a concentraciones que varían de 0,005% a 5% en peso con respecto al peso total de la composición y preferentemente de 1% a 4% en peso.

Agente conservante

Por agente conservante se entiende cualquier sustancia capaz de oponerse a las alteraciones químicas o microbiológicas de un producto.

En la invención, las composiciones pueden comprender uno o más agentes conservantes, tales como metilparabeno, propilparabeno, cloruro de benzalconio, fenoxietanol, alcohol bencílico, sorbato de potasio, ácido benzoico, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol o Bronopol, clorhexidina, clorocresol y sus derivados, benzoato de sodio, alcohol etílico y diazolidinilurea. Estos conservantes se pueden usar solos o en combinación para proteger eficazmente las fórmulas contra cualquier contaminación bacteriana.

Se usan a concentraciones preferenciales que van de 0,01% a 5% en peso con relación al peso total de la composición y más preferentemente de 0,01 a 2% en peso.

Sílice hidrófoba

La composición contiene una o varias sílices hidrófobas. La cantidad de sílice(s) hidrófoba(s) está comprendida preferentemente entre 0,0001% y 5% en peso con relación al peso total de la composición y más preferentemente

entre 0,0001% y 1% en peso. Las sílices hidrófobas usadas en la composición de la invención son preferentemente amorfas y de origen pirógeno. Se presentan preferentemente en forma pulverulenta.

De manera más eficaz según la presente invención, la sílice hidrófoba tiene una superficie específica (medida por el método BET) mayor que o igual a 100 m^2/g, de manera aún más eficaz mayor o igual a 150 m^2/g, de manera aún más eficaz mayor o igual a 190 m^2/g, de manera aún más eficaz mayor o igual a 220 m^2/g, y de manera aún más eficaz mayor o igual a 250 m^2/g. La sílice hidrófoba según la presente invención tiene de manera más eficaz un recubrimiento a base de hidrocarburo o silicona. Preferentemente, la sílice hidrófoba está recubierta con un revestimiento a base de silicona, por ejemplo de organosiloxano, polisiloxano o aceite de silicona. A modo de ejemplo, se pueden usar sílices tales como sílices trimetilsiloxiladas, dimetilsiloxiladas, octilsiloxiladas y sílices revestidas con aceite de silicona.

En una realización concreta de la presente invención, la sílice hidrófoba tiene una superficie específica (medida por el método BET) de 110 a 330 m^2/g, de manera más eficaz de 110 a 260 m^2/g, de manera más eficaz de 115 a 220 m^2/g, de manera más eficaz de 115 a 190 m^2/g, de manera más eficaz de 115 a 150 m^2/g, aún de manera más eficaz de 115 a 140 m^2/g, aún de manera más eficaz de aproximadamente 130 m^2/g, y un tamaño de partícula primaria promedio de menos de 30 nm, mejor entre 5 y 20 nm.

La sílice hidrófoba se selecciona de la lista que comprende las sílices Aerosil® R972, R974, R104, R106, R202, R812, R812S, R816, R7200, R8200, R9200 y R711 comercializadas por Evonik y tales como las descritas en la tabla 5 a continuación, las sílices pirogénicas hidrófobas HDK 13L y H2000 comercializadas por Wacker y las mezclas de estas diferentes sílices.

Tabla 5: Sílices hidrófobas

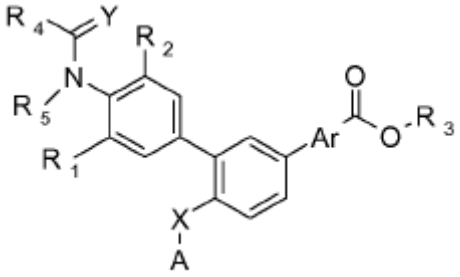
Clases de AEROSIL®	**Superficie específica BET [m^2/g]**	**pH**	**Contenido en carbono [% en peso]**
AEROSIL® R972	110±20	3,6-5,5	0,6-1,2
AEROSIL® R974	170±20	3,7-4,7	0,7-1,3
AEROSIL® R104	150±25	≥4,0	1,0-2,0
AEROSIL® R106	250±30	≥3,7	1,5-3,0
AEROSIL® R202	100±20	4,0-6,0	3,5-5,0
AEROSIL® R805	150±25	3,5-5,5	4,5-6,5
AEROSIL® R812	260±30	5,5-7,5	2,0-3,0
AEROSIL® R812S	220±25	5,5-7,5	3,0-4,0
AEROSIL® R816	190±20	4,0-5,5	0,9-1,8
AEROSIL® R7200	150±25	4,0-6,0	4,5-6,5
AEROSIL® R8200	160±25	≥5,0	2,0-4,0
AEROSIL® R9200	170±20	3,4-5,0	0,7-1,3
AEROSIL® R711	150±25	4,0-6,0	4,5-6,5

En particular, la sílice preferida es una sílice Aerosil® R972 producida por EVONIK. Para el tipo Aerosil® R972, se preferirá una calidad Pharma que es una sílice coloidal hidrófoba (INCI: Sílice dimetil sililato) de gran pureza, amorfa, anhidra, para su uso como excipiente en productos farmacéuticos (calidad evaluada según la Farmacopea Europea y según la monografía de la USP / NF).

Aerosil® R972 es una sílice hidrófoba obtenida después del tratamiento de una sílice hidrófila con DDS (Dimetil dicloro silano).

Según una realización determinada, el primer objeto según la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

(a) un principio activo de la clase de retinoides representado por la fórmula general (I)



(I)

en la que:

- R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical $-CF_3$;

- R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de cloro;

- R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por un grupo metoxi, o también un radical alquilo de 1 a 10 átomos carbono, y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, que contiene una función éter;

- R_4 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

- R_5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

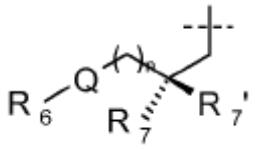
- o bien R_4 y R_5 junto con el enlace -N-C(=Y)- forman un anillo de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;

- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo tal como oxígeno, azufre;

- Ar representa un anillo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;

- X representa un átomo de oxígeno opcionalmente sustituido por una cadena alquilo o alquilamina o un enlace simple C-C;

- A representa un átomo de hidrógeno o la fórmula siguiente:



en la que,

- Q es un átomo de oxígeno o el enlace -NH-;
- R_6 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical $-C(O)CH_3$ o $-C(O)CH_2CH_3$;
- R_7 y R_7' representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, a condición de que R_7 y R_7' no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y las sales de los compuestos de fórmula (I) cuando R_3 representa un átomo de hidrógeno así como los isómeros geométricos de dichos compuestos de fórmula (I),

b) al menos un agente gelificante,

c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua

Según una realización determinada, el primer objeto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

a) el ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico,

b) al menos un agente gelificante,

c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua.

Según una realización determinada, el primer objeto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

a) de 0,00001% a 5% de un principio activo de la clase retinoides,

b) de 0,005% a 5% de al menos un agente gelificante,

c) 0,0001% y 5% de al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua en cantidad suficiente para alcanzar el 100% del peso total de la composición.

Esta composición también puede comprender de 0,01% a 5% de al menos un conservante.

Según una realización más específica, el primer objeto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

a) de 0,0001% a 5% de un principio activo de la clase retinoides,

b) de 0,1% a 20% de al menos un no disolvente lipófilo del principio activo,

c) de 0,005% a 5% de al menos un agente gelificante,

d) 0,0001% y 5% de al menos una sílice hidrófoba, y

e) agua en cantidad suficiente para alcanzar el 100% del peso total de la composición.

Esta composición también puede comprender de 0,01% a 5% de al menos un conservante.

Según una realización aún más específica, el primer objeto según la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

a) de 0,00001% a 5% de ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico,

b) de 0,005% a 5% de al menos un agente gelificante,

c) de 0,0001% y 5% de al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua en cantidad suficiente para alcanzar el 100% del peso total de la composición.

Esta composición también puede comprender de 0,01% a 5% de al menos un conservante.

Las composiciones según la invención también pueden contener otros excipientes, por ejemplo:

Agentes humectantes

Los agentes humectantes se seleccionan preferentemente de la lista que comprende glicerina, pentilenglicol, dipropilenglicol, propilenglicol, diglicerina, sorbitol y sus mezclas. Su cantidad está comprendida entre 1% y 40% en peso con relación al peso total de la composición y preferentemente entre 1% y 10%.

Agentes quelantes

Los agentes quelantes se seleccionan preferentemente de la lista que comprende EDTA (ácido etilendiamintetraacético) y sus derivados o sales, dihidroglicerina, los ácidos cítrico y tartárico, gluconolactona y sus mezclas.

Antioxidantes

Los antioxidantes se seleccionan preferentemente de la lista que comprende la vitamina E y sus derivados, como DL alfa tocoferol o acetato de tocoferol, la vitamina C y sus derivados, como palmitato de ascorbilo, butilhidroxitolueno (Nipanox BHT) y sus mezclas.

Agentes calmantes y/o antirritantes

Los agentes calmantes y/o antirritantes se seleccionan preferentemente de la lista que comprende el copolímero PPG-12/SMDI (o Polyolprepolymer-2), ácido glicirretínico o sus derivados como por ejemplo Enoxolona, ácido hialurónico y sus sales, como por ejemplo, hialuronato sódico comercializado con el nombre comercial HYAL. NA PWD PH 15-51-45, alantoína y sus mezclas.

Las composiciones según la invención tienen buena estabilidad física y buena estabilidad química a lo largo del tiempo.

Una buena estabilidad física corresponde a un mantenimiento de la homogeneidad de la fase dispersa en el tiempo (sin sedimentación de las partículas, sin aglomerados, sin disolución de las partículas) así como una buena estabilidad del aspecto macroscópico y la viscosidad del producto a lo largo del tiempo.

Los límites fijados para una buena estabilidad química del principio activo a lo largo del tiempo corresponden a un título en principio activo de entre 95 y 105% (el título del activo se expresa en% relativo con relación al% inicial realizado en T0).

Un segundo objeto según la invención se refiere a un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica como se describió anteriormente y que comprende las etapas siguientes:

a) una primera etapa de adición de 20% a 80% en peso de todo el agente gelificante en la cantidad total de agua,

b) una segunda etapa de premezcla en estado sólido del principio activo de la clase de retinoides con al menos una sílice hidrófoba,

c) una tercera etapa, a temperatura ambiente y bajo homogenización, de adición de la premezcla obtenida en la etapa b) al gel líquido obtenido en la etapa a), y por último

d) una cuarta etapa de adición bajo homogenización de la cantidad restante de agente gelificante en el medio obtenido en la etapa c).

La primera etapa a) del procedimiento consiste en preparar un gel líquido añadiendo a la totalidad del agua purificada entre el 20% y el 80% en peso de la totalidad del agente gelificante y preferentemente entre el 20% y el 50% de modo que se obtenga un gel líquido.

Cuando la composición contiene conservantes, éstos se disuelven en agua antes de añadir el o los agente(s) gelificante(s).

En la segunda etapa b) del procedimiento, el principio activo de la clase de retinoides se mezcla en estado sólido con al menos una sílice hidrófoba tal como la descrita anteriormente.

Opcionalmente, la mezcla sólida obtenida se puede dispersar en al menos un no disolvente lipófilo del principio activo de la clase retinoides.

Entre los retinoides introducidos en esta etapa, se prefiere utilizar los que tienen la fórmula general (I) y preferentemente el ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico.

En el curso de la etapa c), la mezcla obtenida en la etapa b) se agrega a temperatura ambiente y con homogeneización al gel líquido obtenido en la etapa a).

Por último, en la última etapa d), se añade la cantidad restante de agente gelificante al medio obtenido en la etapa c) para obtener una suspensión homogénea de un principio activo de la clase retinoides en un medio líquido en forma de gel acuoso.

Una realización concreta del segundo objeto según la invención se refiere por lo tanto a un método para preparar una composición farmacéutica tal como la descrita anteriormente y que comprende las etapas siguientes:

a) una primera etapa de adición del 20% al 80% en peso de la totalidad del agente gelificante en la cantidad total de agua,

b) una segunda etapa de premezcla en el estado sólido del principio activo de la clase retinoides con al menos una sílice hidrófoba, seguida de dispersión de la mezcla sólida obtenida en al menos un no disolvente lipófilo del principio activo de la clase retinoides,

c) una tercera etapa, a temperatura ambiente y en homogenización, de adición de la premezcla obtenida en la etapa b) al gel líquido obtenido en la etapa a), y por último

d) una cuarta etapa de adición en homogenización de la cantidad restante de agente gelificante en el medio

obtenido en la etapa c).

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas según la invención se preparan a partir de una mezcla del principio activo de la clase de retinoides, preferentemente en forma micronizada, con al menos una sílice hidrófoba. Esta premezcla está a continuación, bien dispersada en al menos un no disolvente lipófilo del principio activo de la clase retinoides para obtener una suspensión homogénea que se añade a continuación en un gel acuoso, o bien esta premezcla se añade directamente a un gel acuoso.

Las composiciones farmacéuticas según la invención están concebidas para su uso en el tratamiento de patologías dermatológicas relacionadas con un trastorno de queratinización relacionado con la diferenciación o con la proliferación celular.

Estas composiciones contienen un principio activo de la clase retinoides.

Los retinoides son ligandos moduladores de los receptores nucleares del ácido retinoico (RAR). Los compuestos que tienen actividad de tipo retinoide se describen en la bibliografía como que tienen actividades en los procesos de proliferación y diferenciación celular. Estas propiedades le dan a esta clase de compuestos un alto potencial en el tratamiento o prevención de numerosas patologías, y más particularmente en dermatología y en el tratamiento de cánceres.

Muchos efectos biológicos de los retinoides se deben a la modulación de los RAR. Los retinoides encuentran receptores de proteínas específicos en el citosol, como la *proteína de unión al ácido retinoico celular* (CRABP) y la *proteína de unión al retinol celular* (CRBP). Estas dos proteínas se caracterizan por una especificidad y afinidad elevadas por sus respectivos ligandos, ácido retinoico y retinol. Están presentes en una gran número de tipos de células sin especificidad hística. CRBP y CRABP desempeñarían un papel importante en los efectos celulares de los retinoides: existe en especial una correlación entre su presencia y los tejidos donde los retinoides ejercen efectos biológicos. En la piel, la tasa de CRABP es mayor en la epidermis que en la dermis, lo que podría explicar los importantes efectos epidérmicos del ácido retinoico.

El ácido retinoico se une en primer lugar a CRABP en el citosol. El complejo CRABP-ácido retinoico es transportado (durante las primeras dieciséis horas *in vitro*) al núcleo donde se libera el ácido retinoico. Luego se une a otro receptor proteico muy específico, el receptor nuclear del ácido retinoico (RAR), del cual hay al menos tres tipos (α, β y γ). La modulación de la expresión genómica se hace, en la piel, después de la complejación para formar un heterodímero RAR-RXR (*retinoid X receptor*). En la piel, el RARy forma el 90% de los RAR epidérmicos, mientras que el RXR-α es predominante.

Por lo tanto, había una necesidad técnica de que las composiciones según la invención permitieran, después de su aplicación tópica, por un lado una liberación del principio activo de la clase de retinoides en forma dispersa y por otro lado una penetración dirigida en la capa epidérmica donde se encuentran los receptores nucleares del ácido retinoico (RAR).

Sorprendentemente, se ha demostrado que las composiciones de la invención en forma de suspensión homogénea de un principio activo de la clase retinoides en un gel acuoso penetran de manera específica en la epidermis reduciendo al mínimo la penetración en la dermis y por vía general, lo que también permite reducir cualquier riesgo de efectos secundarios por vía general.

Esta penetración dirigida se ilustra, a modo de ejemplo, en la figura 5 (véase el ejemplo 10) para dos composiciones en forma de suspensión del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico en un gel acuoso.

Por lo tanto, en las condiciones utilizadas y como las descritas en el ejemplo 10, el porcentaje de ácido retinoico que ha penetrado en la epidermis y la dermis 16 horas después de la aplicación tópica de una composición según la invención representa entre el 0,1% y 0,8% en peso de la dosis aplicada, y preferentemente entre el 0,2% y 0,4% en peso de la dosis aplicada.

Preferentemente la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

(a) un principio activo de la clase de retinoides,

b) al menos un agente gelificante,

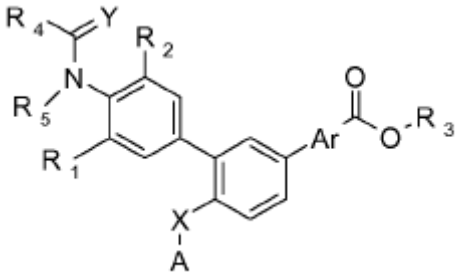
c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua

en la que la cantidad de principio activo que ha penetrado en la epidermis y la dermis 16 horas después de la aplicación tópica representa entre el 0,1% y 0,8% en peso de la cantidad aplicada y preferentemente entre el 0,2% y 0,4% en peso de la cantidad aplicada.

Preferentemente, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

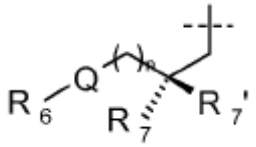
(a) un principio activo de la clase de retinoides representado por la fórmula general (I)



(I)

en la que:

- R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical $-CF_3$;
- R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de cloro;
- R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por un grupo metoxi, o también un radical alquilo de 1 a 10 átomos carbono, y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, que contiene una función éter;
- R_4 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R_5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- o bien R_4 y R_5 junto con el enlace -N-C(=Y)- forman un anillo de pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;
- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo tal como oxígeno, azufre;
- Ar representa un anillo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;
- X representa un átomo de oxígeno opcionalmente sustituido por una cadena alquilo o alquilamina o un enlace simple C-C;
- A representa un átomo de hidrógeno o la fórmula siguiente:



en la que,

- Q es un átomo de oxígeno o el enlace -NH-;
- R_6 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical $-C(O)CH_3$ o $-C(O)CH_2CH_3$;
- R_7 y R_7' representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, a condición de que R_7 y R_7' no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y las sales de los compuestos de fórmula (I) cuando R_3 representa un átomo de hidrógeno así como los isómeros geométricos de dichos compuestos de fórmula (I),

b) al menos un agente gelificante,

c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua

en la que la cantidad de principio activo que ha penetrado en la epidermis y la dermis 16 horas después de la aplicación tópica representa entre el 0,1% y 0,8% en peso de la cantidad aplicada y preferentemente entre el 0,2% y 0,4% en peso de la cantidad aplicada.

De manera aún más preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

a) el ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico,

b) al menos un agente gelificante,

c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua.

en la que la cantidad de principio activo que ha penetrado en la epidermis y la dermis 16 horas después de la aplicación tópica representa entre el 0,1% y 0,8% en peso de la cantidad aplicada y preferentemente entre 0,2% y 0,4% en peso de la cantidad aplicada.

En comparación con un gel de referencia en el que el retinoide está disuelto, las composiciones según la invención liberan un porcentaje de retinoide aproximadamente de 3 a 4 veces menor a la dosis aplicada equivalente. Esta penetración del principio activo de la clase retinoide en una cantidad menor en la epidermis y la dermis a partir de las composiciones en forma de suspensión según la invención presenta la ventaja de minimizar el efecto irritante debido a esta clase de compuestos.

Este efecto menos irritante de las composiciones según la invención da como resultado una mejor tolerancia. La mejora de esta tolerancia proporcionada por una composición según la invención, es decir, por una composición farmacéutica en forma de suspensión homogénea de un principio activo de la clase de retinoides en un gel acuoso que comprende una cantidad sílice hidrófoba, se ilustra, a modo de ejemplo, en la figura 6 (véase el ejemplo 11).

La irritación observada para una composición en forma de suspensión del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico en un gel acuoso como se describe en el ejemplo 1 se compara con la de una formulación comercial de gel Zorac® que contiene Tazaroteno y con la de un gel de referencia que contiene ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico disuelto.

Por lo tanto, en las condiciones de la prueba como las descritas en el ejemplo 11, una composición farmacéutica en forma de suspensión homogénea de un principio activo de la clase de retinoides en un gel acuoso que comprende una cantidad eficaz de sílice hidrófoba presenta una tolerancia mejor en comparación con el gel comercial Zorac® o en comparación con un gel en el que el principio activo de la clase de retinoides está disuelto. La evaluación de la tolerancia se mide usando el índice diario de irritación, el índice semanal de irritación o también el índice acumulativo de irritación.

Preferentemente, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

(a) un principio activo en la clase retinoides,

b) al menos un agente gelificante,

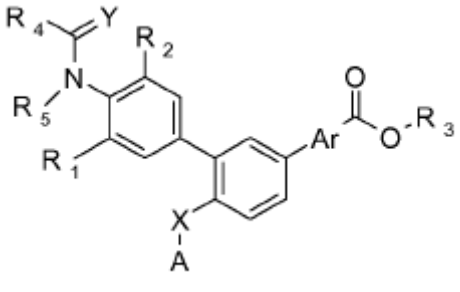
c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua,

composición para la que el índice de irritación acumulado es menor que 1,5 y preferentemente menor que 0,5.

Preferentemente, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

(a) un principio activo de la clase retinoides representado por la fórmula general (I)



(I)

en la que:

- R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical $-CF_3$;

- R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de cloro;

- R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por un grupo metoxi, o también un radical alquilo de 1 a 10 átomos carbono, y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, que contiene una función éter;

- R_4 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

- R_5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

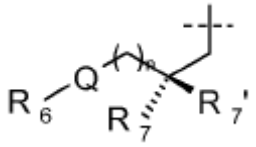
- o bien R_4 y R_5 junto con el enlace -N-C(=Y)- forman un anillo de tipo pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;

- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo tal como oxígeno, azufre;

- Ar representa un anillo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;

- X representa un átomo de oxígeno opcionalmente sustituido por una cadena alquilo o alquilamina o un enlace simple C-C;

- A representa un átomo de hidrógeno o la fórmula siguiente:



en la que,

- Q es un átomo de oxígeno o el enlace -NH-;
- R_6 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical $-C(O)CH_3$ o $-C(O)CH_2CH_3$;
- R_7 y R_7' representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, a condición de que R_7 y R_7' no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y las sales de los compuestos de fórmula (I) cuando R_3 representa un átomo de hidrógeno así como los isómeros geométricos de dichos compuestos de fórmula (I),

b) al menos un agente gelificante,

c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua,

composición para la que el índice de irritación acumulativo es menor que 1,5 y preferentemente menor que 0,5.

De manera aún más preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutic a que comprende:

a) el ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico,

b) al menos un agente gelificante,

c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua,

composición para la que el índice de irritación acumulativo es menor que 1,5 y preferentemente menor que 0,5.

Las composiciones según la invención presentan excelentes propiedades de estabilidad química y estabilidad física.

Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar la invención sin limitar de ningún modo su alcance.

A menos que se especifique lo contrario, los porcentajes proporcionados en los ejemplos siguientes son porcentajes en peso con relación al peso total de la composición en cuestión.

Ejemplos

1 - Pruebas de dispersión del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico con ayuda de "no disolvente":

La finalidad de estas pruebas es obtener formulaciones en las que el principio activo de la clase retinoides se dispersa homogéneamente en un "no disolvente" (es decir, no hay aglomerados o cúmulos, tamaño normal de la dispersión) y que tienen buena estabilidad física (es decir, el principio activo permanece en su forma dispersa y no se disuelve a lo largo del tiempo).

Para estas pruebas, el ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico se utiliza como ejemplo de principio activo de la clase retinoides.

Este retinoide se premezcla en forma sólida con cada uno de los no disolventes enumerados en la tabla 6 a continuación, y esta premezcla se agrega a un gel acuoso de baja viscosidad a fin de permitir la fácil realización del principio activo y para obtener un buen mantenimiento en suspensión del mismo (sin sedimentación, ni aglomerado). El gel acuoso utilizado es a base de Simulgel 600.

Sin embargo, todas las pruebas llevadas a cabo usando un "no disolvente" del principio activo de la clase retinoides no han permitido obtener una suspensión homogénea como se resume en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Pruebas con "no disolventes" del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico.

NO DISOLVENTES	Tipo de no disolvente	RESULTADOS
AGUA PURIFICADA	Hidrófilos	Resultado insatisfactorio (obtención de 2 fases distintas)
GLICERINA		
MIRISTATO DE ISOPROPILO	Lipófilos	La dispersión es muy heterogénea. Las partículas de ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4”-pirrolidin-1-il-[1,1',3',1"]-terfenil-4-carboxílico se reúnen en gruesas gotitas de aceite que no es posible reducir.
COSBIOL		
ST-CICLOMETICONA 5-NF		
MARCOL 152		
PRIMOL 352		

1-a) Fórmula con glicerina

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,10
GLICERINA	Glicerina	10,00
ST-CICLOMETICONA-5	Ciclopentasiloxano	2,00
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	2,10
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,00

CARACTERIZACIÓN A T0	**ASPECTO MACROSCÓPICO**	**Crema blanca, lisa, brillante**
	ASPECTO MICROSCÓPICO (véase la figura 7)	**Dispersión heterogénea**

1-b) Fórmula con Marcol 152

DENOMINACIÓN COMERCIAL	**DENOMINACIÓN INCI**	**%**
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico (micronizado)	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico (micronizado)	0,01
MARCOL 152	Aceite mineral	0,20
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,10
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,10
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,00
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,00

CARACTERIZACIÓN A T0	**ASPECTO MACROSCÓPICO**	**Crema blanca, lisa, brillante**
	ASPECTO MICROSCÓPICO (véase la figura 1)	**Dispersión heterogénea**

Estas pruebas de dispersión directa del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico en no disolventes no permiten obtener una buena dispersión de las partículas sólidas del principio activo de la clase retinoides en un gel acuoso.

2 - Ensayos de dispersión del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico con agentes humectantes:

Para estas pruebas, el ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico, utilizado a modo de ejemplo del principio activo de la clase retinoides, se premezcla en forma sólida con agentes humectantes, solos o en combinación con no disolventes:

Agentes humectantes	**Resultados**
Glicerina / Propilenglicol	Mala dispersión del principio activo y disolución parcial
Polisorbato 60	Disolución del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico
Pluronic / Glicerina / Ciclometiconea	Muy poca dispersión del principio activo. Presencia de numerosos agregados

2-a) Fórmula con glicerina / propilenglicol

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,10
GLICERINA	Glicerina	4,00
PROPILENGLICOL	Propilenglicol	2,00
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	4,00
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,00

CARACTERIZACIÓN A T0	**ASPECTO MACROSCÓPICO**	**Crema blanca, lisa, brillante**
	ASPECTO MICROSCÓPICO (véase la figura 8)	**Tamaño de partículas heterogéneo** **15 µm< Ø <100 µm**

2-b) Fórmula con Polisorbato 60

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico (micronizado)	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico (micronizado)	0,01
TWEEN 60	Polisorbato 60	0,09
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,10
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,10
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,00
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,00

CARACTERIZACIÓN A T0	**ASPECTO MACROSCÓPICO**	**Crema blanca, lisa, brillante**
	ASPECTO MICROSCÓPICO (véase la figura 9)	**Muy pocos cristales de principio activo (principio activo disuelto) Presencia de algunos aglomerados**

2-c) Fórmula con Pluronic/Glicerina/Ciclometicona

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,01
PLURONIC L44	Poloxamer 124	0,10
GLICERINA	Glicerina	1,00

ST-CICLOMETICONA-5	Ciclopentasiloxano	2,00
RONACARE ALLANTOINE	Alantoína	0,20
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	2,00
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,00

CARACTERIZACIÓN A T0	**ASPECTO MACROSCÓPICO**	**Crema blanca, lisa, brillante**
	ASPECTO MICROSCÓPICO (véase la figura 3)	**Presencia de partículas y de aglomerados** **10 µm< Ø <250 µm** **Dispersión muy heterogénea**

Estas pruebas indican que los agentes humectantes evaluados:

- no permiten obtener una buena dispersión de las partículas,

- o disuelven parcialmente el ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico.

3 - Ejemplos de formulaciones:

En los ejemplos siguientes, las fórmulas realizadas se caracterizan a T0 con ayuda del material y métodos descritos a continuación. La estabilidad química y estabilidad física de las formulaciones se lleva a cabo después del almacenamiento a temperatura ambiente (TA) y a +40°C después de T0 + 1 mes y/o T0 + 2 meses y/o T0 + 3 meses y/o T0 + 6 meses. El ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico se utiliza a modo de ejemplo de principio activo de la clase de retinoides.

- Determinación química del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico:

-Material: HPLC

-Expresión de los resultados: el valor del principio activo se expresa en % relativo en relación con el % inicial efectuado a T0. Los límites fijados para una buena estabilidad química son 95%-105%.

Observación macroscópica:

- La observación macroscópica permite garantizar la integridad física de los productos a T0 y después de la estabilidad.

Observación microscópica

- La observación microscópica permite evaluar una buena dispersión (homogeneidad) del ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico de T0, así como la buena estabilidad física a lo largo del tiempo (mantenimiento de la homogeneidad de la dispersión)

-Material: Microscopio AXIO ZEISS

-pH:

-Material: pHmetro METTLER TOLEDO Seven Multi

-Método: Mediciones realizadas a temperatura ambiente después de 24h de estabilización en un recinto a 25°C de todas las muestras.

-Viscosidad:

-La medición de la viscosidad permite evaluar la consistencia de las fórmulas realizadas.

-Material: Brookfield RV DVII + Pro

-Método: Mediciones realizadas a temperatura ambiente después de 24h de estabilización en un recinto a 25°C de todas las muestras. El valor se lee después de 1 minuto. La elección del móvil y la velocidad se describirán en cada

ejemplo de composición. Los valores obtenidos se expresan en centipoises (Cps)

-Centrifugación:

La centrifugación permite evaluar la resistencia de las fórmulas a un esfuerzo mecánico.

-Material: Galaxy 14D VWR

-Método: 30 minutos a 5.000 rpm

3-a) Ejemplo 1.

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico (micronizado)	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico (micronizado)	0,008
Aerosil® R972	Sílice dimetil Sililato	0,002
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,060
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,060
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,000
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,000

CARACTERIZACIÓN A T0	**ASPECTO MACROSCÓPICO**	**Crema blanca, lisa, brillante**
	ASPECTO MICROSCÓPICO (véase la figura 4)	**Presencia de partículas.** **2 µm< Ø <10 µm**

3-b) Ejemplo 2.

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,0100
Aerosil® R972	Sílice dimetil Sililato	0,0025
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,100
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,100
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,000
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,000

CARACTERIZACIÓN A T0	**ASPECTO MACROSCÓPICO**	**Crema blanca, lisa, brillante**
	ASPECTO MICROSCÓPICO	**Presencia de partículas.** **2 µm< Ø <10 µm**

SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD			1 mes	2 meses	3 meses	9 meses
Estabilidad química	% Dosis inicial	TA	100,90	101,80	99,90	96,8
		40°C	102,40	NR*	100,30	NR*

*NR = No realizado

Este ejemplo muestra que la composición descrita es químicamente estable al menos 3 meses a temperatura ambiente y 40ºC y 9 meses a temperatura ambiente.

3-c) Ejemplo 3.

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,0100
Aerosil® R972	Sílice dimetil Sililato	0,0025
MARCOL 152	Aceite mineral	0,200
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,080
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,080
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,000
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,000

CARACTERIZACIÓN A T0	ASPECTO MACROSCÓPICO	Crema blanca, lisa, brillante
	ASPECTO MICROSCÓPICO (véase la figura 2)	Presencia de partículas. 2 µm< Ø <10 µm

3-d) Ejemplo 4.

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,0500
Aerosil® R972	Sílice dimetil Sililato	0,0125
MARCOL 152	Aceite mineral	0,200
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,080
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,080
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,000
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,000

CARACTERIZACIÓN A T0	**ASPECTO MACROSCÓPICO**	**Crema blanca, lisa, brillante**
	ASPECTO MICROSCÓPICO (véase la figura 10)	**Presencia de partículas.** **2 µm< Ø <10 µm**

3-e) Ejemplo 5.

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,0500
Aerosil® R972	Sílice dimetil Sililato	0,0125
COSBIOL	Escualeno	0,500
CLORURO DE BENZALCONIO	cloruro de benzalconio	0,100
PEMULEN TR1	Acrilates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0,500
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,000

3-f) Ejemplo 6.

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,0500
Aerosil® R972	Sílice dimetil Sililato	0,0125
COSBIOL	Escualeno	0,500
NIPASOL	Propilparabeno	0,050
NIPAGIN M	Metilparabeno	0,100
PEMULEN TR2	Acrilates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0,300
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,000

3-g) Ejemplo 7.

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,0500
Aerosil® R972	Sílice dimetil Sililato	0,0125
NIPASOL	Propilparabeno	0,050
NIPAGIN M	Metilparabeno	0,100
PEMULEN TR2	Acrilates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0,500
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,000

3-h) Ejemplo 8.

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,100
Aerosil® R972	Sílice dimetil Sililato	0,025
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,100
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,100
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,000
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,000

CARACTERIZACIÓN A T0	**ASPECTO MACROSCÓPICO**	**Crema blanca, lisa, brillante**
	ASPECTO MICROSCÓPICO	**Presencia de partículas. 2 µm< Ø <10 µm**

SEGUIMIENTO DE ESTABILIDAD			**1 mes**	**2 meses**	**3 meses**	**9 meses**
Estabilidad química	**% Dosis inicial**	TA	NR*	100,80	101,00	99,90
		40°C	NR*	98,30	102,10	NR*

*NR = No realizado

Este ejemplo muestra que la composición descrita es químicamente estable al menos 3 meses a temperatura ambiente y 40ºC y 9 meses a temperatura ambiente.

3-i) Ejemplo 9.

DENOMINACIÓN COMERCIAL	DENOMINACIÓN INCI	%
Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4" -pirrolidin-1-il-[1,1 ';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	Ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico	0,0500
Aerosil® R972	Sílice dimetil Sililato	0,0125
ÁCIDO BENZOICO	Ácido benzoico	0,100
SORBATO DE POTASIO	Sorbato de potasio	0,100
SIMULGEL 600 PHA	Acrilamida, AMPS Copolymer Dispersion 40%/Isohexadecano / Polisorbato 80	3,000
Agua purificada	Purified Water	C.S.P. 100,000

CARACTERIZACIÓN A T0	**ASPECTO MACROSCÓPICO**	**Crema blanca, lisa, brillante**
	ASPECTO MICROSCÓPICO	**Presencia de partículas.** **2 µm< Ø <10 µm**

4- Ejemplo 10: Estudios *in vitro* de penetración cutánea en la piel humana:

Estos estudios permiten caracterizar las formulaciones de la invención determinando *in vitro* la penetración del principio activo de la clase de retinoides en los diferentes compartimentos de la piel. También hacen posible establecer una clasificación de las formulaciones de la invención según que puedan favorecer o limitar la penetración del principio activo, o dirigirse a un compartimiento particular de la piel. La capacidad de una formulación para hacer penetrar un compuesto constituye una de las características clave para la aplicación tópica, para la que la piel constituye una barrera importante.

Los estudios de penetración dérmica llevados a cabo en las formulaciones de la invención que contienen un principio activo de la clase retinoides se llevaron a cabo *in vitro* en toda la piel humana abdominal después de la escisión, estando montada esta piel en una célula de Franz.

Después de la aplicación tópica de una cantidad dada de la formulación en la superficie de la piel, se mide la penetración del principio activo 16 horas después de la aplicación.

La cantidad de principio activo en la clase de retinoides se mide en los diferentes compartimentos de la piel: capa córnea, epidermis, dermis y también en el líquido receptor.

A modo de ejemplo, se ha evaluado la penetración del principio activo de las formulaciones de los ejemplos 2 y 9, y los detalles de estos estudios de penetración se dan en la tabla a continuación.

Las formulaciones evaluadas son los geles dispersados del ejemplo 2 que contienen 100 µg/g de ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico, y del Ejemplo 9, que contienen 500 µg/g de este mismo principio activo.

Piel: 3 donantes, 2 muestras por donante	
Origen	Piel humana abdominal entera
Espesor	1,00-1,93 mm
Edad	40-51 años
Células de Franz	2 cm^2
Volumen líquido receptor	3 ml de PBS que contiene 0,02% de Tween 20
Función barrera	Evaluada por determinación de la pérdida
	Insensible en agua, aceptable salvo contraindicación

Formulaciones	
Gel de referencia que contiene 100µg/g compuesto A* (véase composición más abajo**)	Gel que contiene 100µg/g compuesto A* dispersado (ejemplo 2)
Gel que contiene 500µg/g de compuesto A* dispersado (ejemplo 9)	

Aplicación	
Aplicación	~2 mg/cm^2
Cantidad de p. activo aplicado	150~1500 ng/cm^2 (según las dosis)
Tiempo de exposición	16h

Retoma de muestras			
Lavado compartimento donante Kleenex (permite retirar el exceso de producto) 1ª tira	"Exceso" / Dosis no absorbida		Balance de masas
Capa córnea (2-15 tiras máx.) Epidermis Dermis	Piel total	Penetración total	
Líquido receptor	Dósis absorbida		

* Compuesto A = ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico

** Composición del gel de referencia = Propilenglicol (30,00%); Etanol 95-96% (67,99%); Klucel HF Pharma (2,00%); compuesto A (0,01%)

El bioanálisis se ha realizado por espectrometría de masas en tándem por ionización por electroatomización positiva y utilizando un aparato Xevo (Waters).

Las condiciones técnicas se dan en la tabla a continuación.

Columna LC	Hypersil 50* 2,1 mm (UPLC)
Fase móvil	Fase A: ACN + 0,1% de ácido fórmico Fase B: H_2O + 0,1% de ácido fórmico
Lavado de aguja	ACN
Lavado del tabique	ACN / H_2O (50:50)
Gradiente	Tiempo (min) caudal %A % B Curva 1. Inicial 0,700 15,0 85,0 0 2. 2,5 0,700 90,0 10,0 6 3. 3,20 0,700 90,0 10,0 6 4. 3,25 0,700 15,0 85,0 6
Detección MS / MS	ESI + MM (Electroatomización positiva) Canal de reacción Dwell (s) Voltaje (cono) Col. Energía Tr (min) Compuesto 1: 460,26> 318,20 0,100 50,0 40,0 1,58 Compuesto A 1: 464,06> 372,10 0,100 55,0 40,0 1,58 Patrón interno deuterado
Volumen inyección	5 µl
Tiempo de ejecución	4 minutos

El límite de la determinación cuantitativa para el compuesto A es 0,5 ng/ml. Las condiciones de LC/MS/MS desarrolladas han permitido detectar hasta el 0,1% de la dosis aplicada en cada uno de los compartimentos (dosis no absorbida, capa córnea, epidermis, dermis y líquido receptor). La exactitud, precisión y repetitividad del método se verificaron en cada una de las matrices y han permitido validar el método de bioanálisis.

En este tipo de estudio de "punto único", los parámetros seleccionados son:

a. El perfil de distribución en los diferentes compartimentos (datos cualitativos)

b. La penetración en el compartimento epidermis + dermis (datos numéricos)

a. Perfil de distribución en los diferentes compartimentos: véase la figura 5

La distribución entre los diferentes compartimentos es del mismo tipo para las 3 fórmulas evaluadas: acumulación en el la capa córnea, menor índice de penetración en la epidermis y muy baja penetración en la dermis. El compuesto A no se ha detectado en el líquido receptor. La penetración del compuesto A a partir de un gel dispersado es menor a dosis equivalente que el gel de referencia. Al aumentar la concentración del compuesto A dispersado a 500 µg/g en el gel, los niveles de penetración tienden a ser similares a los obtenidos después de la aplicación del gel de referencia. La dispersión del compuesto A en un gel permite por lo tanto minimizar la tasa de penetración.

b. Valores de penetración en el compartimento epidermis + dermis:

Los valores de penetración para el gel que contiene 100 µg/g (0,01%) de compuesto A dispersado es de aproximadamente 0,60 ng/cm^2.

La penetración del compuesto A después de la aplicación del gel dispersado que contiene 500 µg/g (0,05%) es de aproximadamente 3,45 ng/cm^2.

Este estudio muestra que para una composición farmacéutica en forma de suspensión homogénea de un principio activo de la clase retinoides en un gel acuoso que comprende una cantidad eficaz de sílice hidrófoba, la cantidad de principio activo que ha penetrado en la epidermis y la dermis 16 horas después de la aplicación tópica representa entre el 0,1% y el 0,8% de la cantidad aplicada y preferentemente entre el 0,2% y el 0,4% de la cantidad aplicada.

5- Ejemplo 11: Estudio de tolerancia cutánea en el minicerdo

Metodología:

En cada estudio se incluyen 4 machos y 4 hembras de minicerdos Gosttingen® de aproximadamente 4 meses. Cada animal se trata diariamente en los costados (cada día durante 4 semanas consecutivas) mediante la aplicación de aproximadamente 17,8 mg/cm^2 de formulación en una zona definida. Después de la aplicación, las áreas tratadas se protegen hasta que se evalúan las reacciones cutáneas, aproximadamente 6 horas después del tratamiento, según la escala de Draize descrita en el texto reglamentario "OCDE Guideline No. 404. Acute dermal irritation/corrosion".

Formación de eritema y llagas	
Sin eritema	0
Eritema muy leve (apenas perceptible)	1
Eritema bien definido	2
Eritema moderado a severo	3
Eritema grave (rojo violáceo) con formación de llagas que impiden la valoración del eritema	4

Formación de edema	
Sin edema	0
Edema muy leve (apenas perceptible)	1
Edema leve (alrededor de la zona edematosa bien definida por una clara hinchazón)	2
Edema moderado (hinchazón de aproximadamente 1 mm)	3
Edema grave (hinchazón de más de 1 mm extendiéndose más allá del área expuesta)	4

Para cada formulación, se calculan un índice de diario irritación (Mean Daily Index o DI), un índice de irritación semanal (Mean Weekly Index o WI) y un índice de irritación acumulada (Mean Cumulative Irritancy Index o MCII).

Las formulaciones se clasifican según su puntuación de irritación de la manera siguiente:

Índice semanal (WI) o índice acumulativo (MCI)	
0	No irritante
0,5≥ WI o MCI> 0	Prácticamente no irritante
2≥ WI o MCI> 0,5	Poco irritante
5≥ WI o MCI> 2	Irritante
8≥ WI o MCI> 5	Muy irritante

Resultados:

1. Tolerancia de la fórmula del ejemplo 1: véase la figura 6

Denominación de la formulación	**Índice semanal (WI)**				**Índice acumulado (MCI)**
	W1	W2	W3	W4	
Zorac® gel 0,05% (Tazaroteno 0,05%)	0,30	1,52	2,95	3,09	1,96
Gel de referencia que contiene 100 µg/g de compuesto A* (véase composición más abajo**)	0,05	0,77	2,14	2,29	1,31
Ejemplo 1 que contiene 100 µg/g de compuesto A*	0,00	0,09	0,45	0,63	0,29

* Compuesto A = ácido 3''-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxílico
** Composición del gel de referencia = Propilenglicol (30,00%); Etanol 95-96% (67,99%); Klucel HF Pharma (2,00%); compuesto A (0,01%)

Conclusión:

El ejemplo 1 se clasifica como "prácticamente no irritante" y muestra una mejor tolerancia que el gel de referencia a la misma concentración y que el gel Zorac® al 0,05%.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende

(a) un principio activo de la clase retinoides,

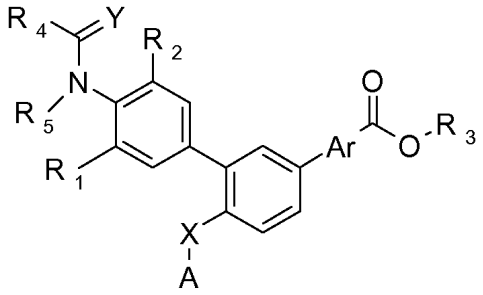
b) al menos un agente gelificante,

c) al menos una sílice hidrófoba, y

d) agua

2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el principio activo de la clase de retinoides está en forma dispersa.

3. Composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque el retinoide se selecciona entre uno de los compuestos representados por la fórmula general (I) siguiente:



(I)

en la que:

- R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical $-CF_3$;

- R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de cloro;

- R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por un grupo metoxi, o un radical alquilo de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, lineales o ramificados, que contienen una función éter;

- R_4 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

- R_5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

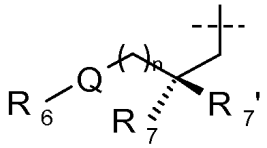
- o bien R_4 y R_5 forman junto con el enlace -N-C(=Y)- un tciclo de ipo pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;

- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo tal como oxígeno, azufre;

- Ar representa un anillo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;

- X representa un átomo de oxígeno opcionalmente sustituido con una cadena alquilo o alquilamina o un enlace simple C-C;

- A representa un átomo de hidrógeno o la fórmula siguiente:



en la que,

- Q es un átomo de oxígeno o el enlace -NH-;

- R_6 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un radical $-C(O)CH_3$ o $-C(O)CH_2CH_3$;

- R_7 y R_7' representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, a condición de que R_7 y R_7' no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;

- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y las sales de compuestos de fórmula (I) cuando R_3 representa un átomo de hidrógeno así como los isómeros geométricos de dichos compuestos de fórmula (I).

4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el retinoide es el ácido ácido 3"-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4"-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico.

5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la sílice hidrófoba se selecciona de entre la lista que comprende las sílices Aerosil R972, R974, R104, R106, R202, R805, R812, R812S, R816, R7200, R8200, R9200 y R711, las sílices pirogénicas hidrófobas HDK 13L y H2000 y sus mezclas.

6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el agente gelificante se selecciona entre polímeros de origen vegetal, gomas, pectinas, celulosa y sus derivados, polímeros de origen microbiológico, tales como goma xantano y polímeros gelificantes de origen sintético, y preferentemente en la lista que comprende:

- los "Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer"" vendido con el nombre Pemulen TR-1 o Pemulen TR-2,

- los agentes gelificantes de la familia de las poliacrilamidas, tales como mezcla de copolímero acrilamida sódica/acriloildimetiltaurato / isohexadecano / polisorbato 80 vendida con el nombre de Simulgel 600PHA,

- la mezcla poliacrilamida / isoparafina C13-14 / laureth-7 vendida con el nombre de Sepigel 305,

- los carbómeros vendidos bajo el nombre Ultrez 20®, Ultrez 10®, Carbopol 1382® o Carbopol ETD2020NF®, carbopol 981 o carbopol 980,

- los polisacáridos con, a modo de ejemplos no restrictivos, goma de xantano tal como Xantural 180®, la goma gellan vendida con el nombre de Kelcogel, la goma guar, la celulosa y sus derivados tales como la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio vendida con el nombre de Avicel CL-611, la hidroxipropilmetilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre de Methocel E4M premium o la hidroxietilcelulosa, en particular el producto vendido con el nombre Natrosol HHX 250®, la carboximetilcelulosa sódica, en especial Blanose cellulose gum 7F,

- la familia de silicatos de aluminio y magnesio, como Veegum K,

- la familia de polímeros acrílicos acoplados a cadenas hidrofóbicas como el copolímero PEG-150/decil/SMDI vendido con el nombre Aculyn 44,

- la familia de almidones modificados, como el almidón de patata modificado vendido con el nombre Structure Solanace o bien sus mezclas,

- la familia de los carragenanos, en particular, repartidos en cuatro grandes familias: κ, λ, β, ω, como los Viscarin® y los Gelcarin®, y

- sus mezclas.

7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende además al menos un agente conservante.

8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada porque el agente conservante se selecciona de la lista que comprende metilparabeno, propilparabeno, cloruro de benzalconio, fenoxietanol, alcohol bencílico, sorbato de potasio, ácido benzoico, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, clorhexidina, clorocresol y sus derivados, alcohol etílico y diazolidinilurea.

9. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como fármaco.

10. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas siguientes:

a) adición de 20% a 80% en peso de la totalidad del agente gelificante en la cantidad total de agua,

b) premezcla en estado sólido el principio activo de la clase de retinoides con al menos una sílice hidrófoba,

c) adición a temperatura ambiente y bajo homogenización de la premezcla obtenida en la etapa b) al gel líquido obtenido en la etapa a), y

d) adición bajo homogeneización de la cantidad restante de agente gelificante sobre el medio obtenido en la etapa

c).

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se añade un no disolvente lipófilo del principio activo de la clase de retinoides en la etapa b).

12. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en el tratamiento de afecciones dermatológicas relacionadas con un trastorno de queratinización relacionado con la diferenciación o con la proliferación celular.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su utilización en el tratamiento de patologías dermatológicas del grupo que comprende:

1) las afecciones dermatológicas relacionadas con un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y la proliferación celular, especialmente para el tratamiento del acné común, comedones, polimorfos, rosáceas, los acnés noduloquísticos, el acné conglobata, los acnés seniles, los acnés secundarios tal como el acné solar, medicado o profesional;

2) los trastornos de la queratinización, especialmente las ictiosis, los estados ictiosiformes, la ictiosis lamelar, la enfermedad de Darrier, las queratodermias palmoplantares, las leucoplasias, la pitiriasis rubra pilaris y los estados leucoplasiformes, el liquen cutáneo o mucoso (bucal);

3) las afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de proliferación celular, y especialmente todas las formas de psoriasis, ya sea cutánea, mucosa o ungueal, e incluso el reumatismo psoriásico, o alternativamente la dermatitis atópica y diferentes formas de eccema;

4) los trastornos cutáneos debido a la exposición a la radiación U.V. así como para reparar o luchar contra el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico, o para reducir las pigmentaciones y las queratosis actínicas, o cualquier patología asociada con el envejecimiento cronológico o actínico, como xerosis, pigmentaciones y arrugas;

5) cualquier afección relacionada con proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas, sea o no de origen vírico tales como las verrugas comunes, verrugas planas, molusco contagioso y epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis orales o floridas;

6) los trastornos dermatológicos tales como las dermatosis inmunitarias como el lupus eritematoso, las enfermedades inmunitarias ampollosas y enfermedades del colágeno, tales como la esclerodermia;

7) los estigmas de la atrofia epidérmica y/o la atrofia dérmica provocada por los corticosteroides locales o generales, o cualquier otra forma de atrofia cutánea,

8) los trastornos de cicatrización o para prevenir o para reparar las estrías, o para favorecer la cicatrización,

9) en el tratamiento de cualquier afección de origen fúngico sobre la piel tales como la tiña del pie y la pitiriasis versicolor,

10) los trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;

11) los estados cancerosos o precancerosos, cutánea o de las mucosas tales como las queratosis actínicas, la enfermedad de Bowen, los carcinomas *in situ*, el queratoacantoma y los cánceres de cutáneos como el carcinoma de células basales (BCC), carcinoma de células escamosas (SCC) y linfomas cutáneos como el linfoma T.

Figura 1

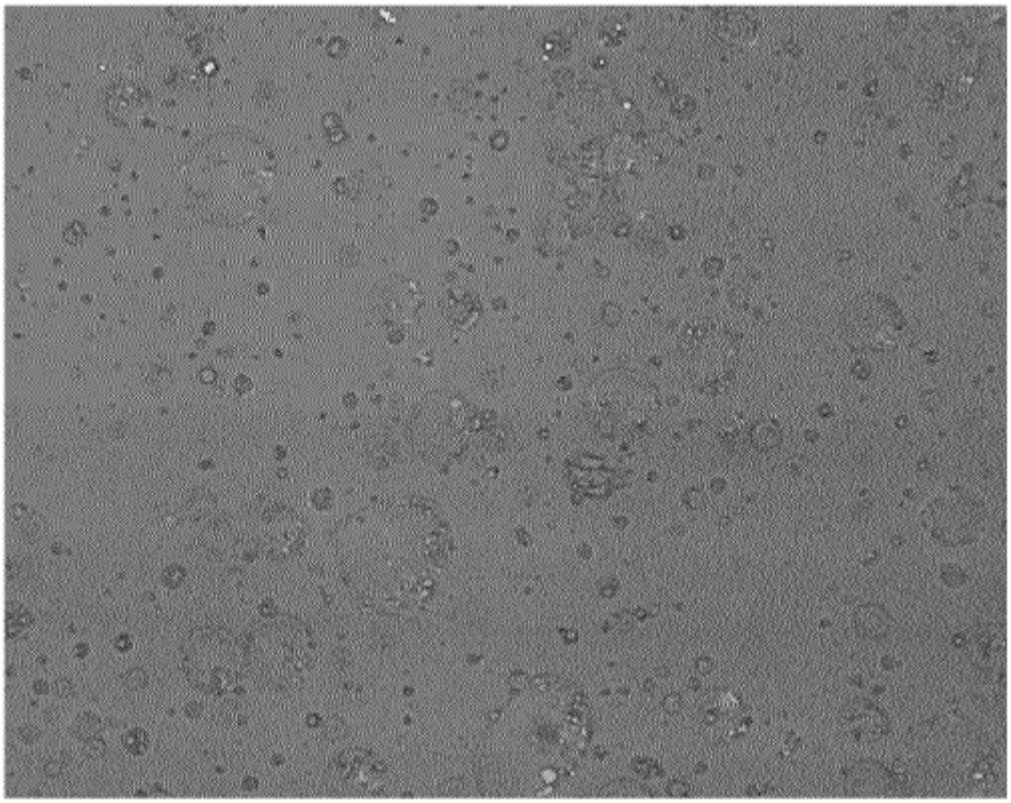


Figura 2

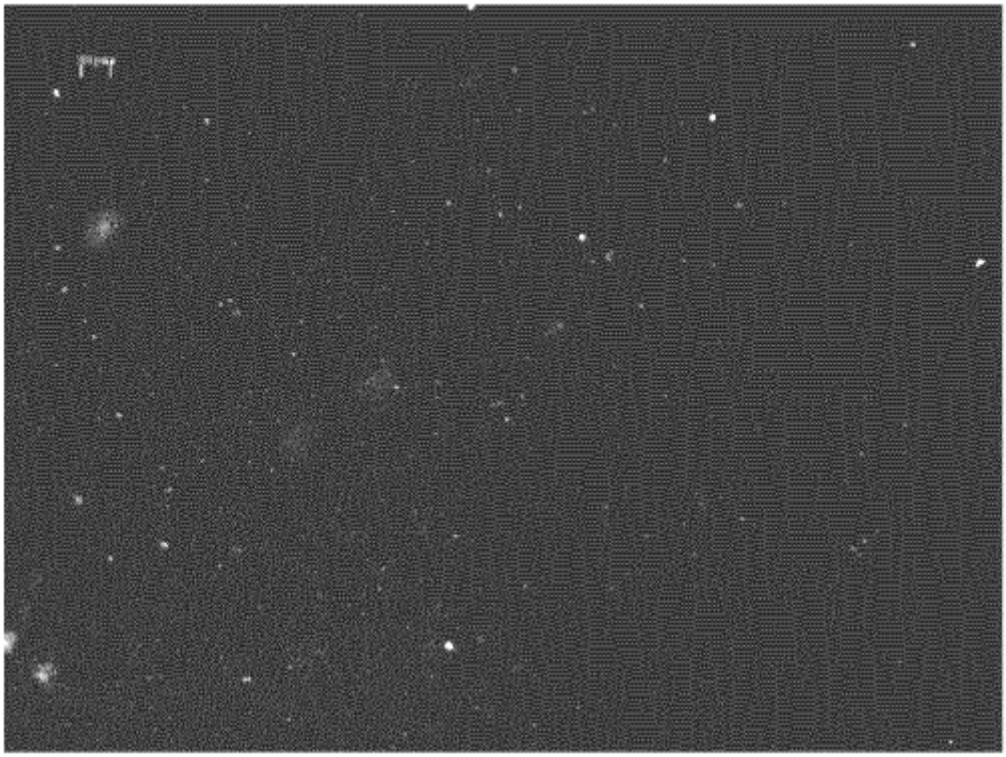


Figura 3

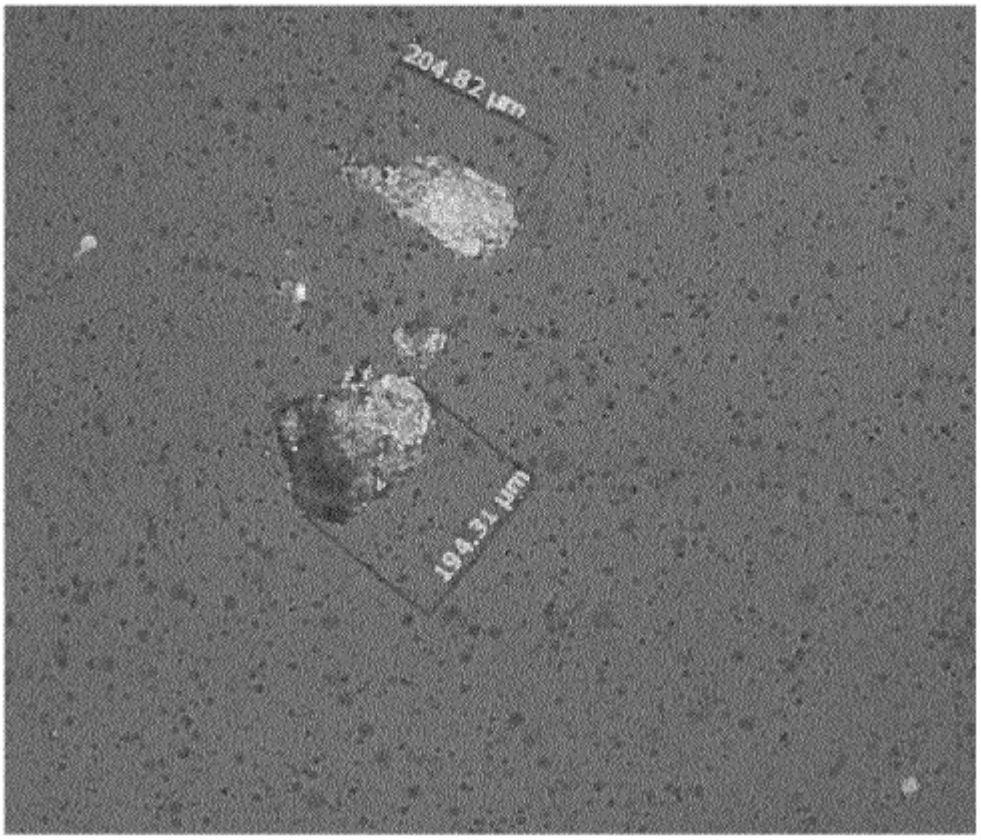


Figura 4

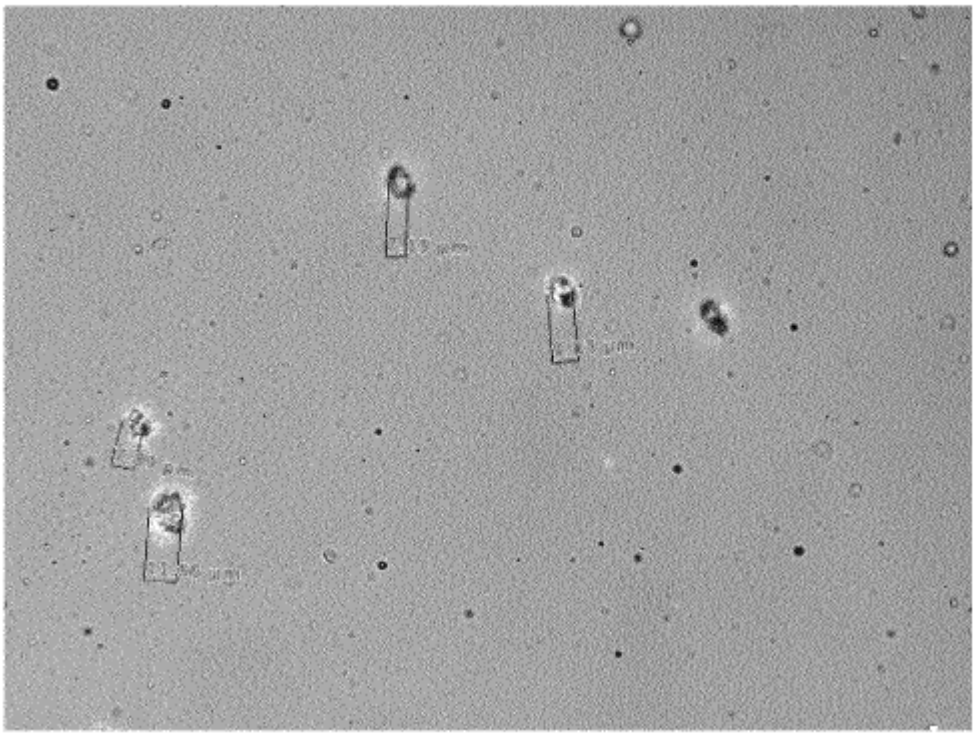


Figura 5

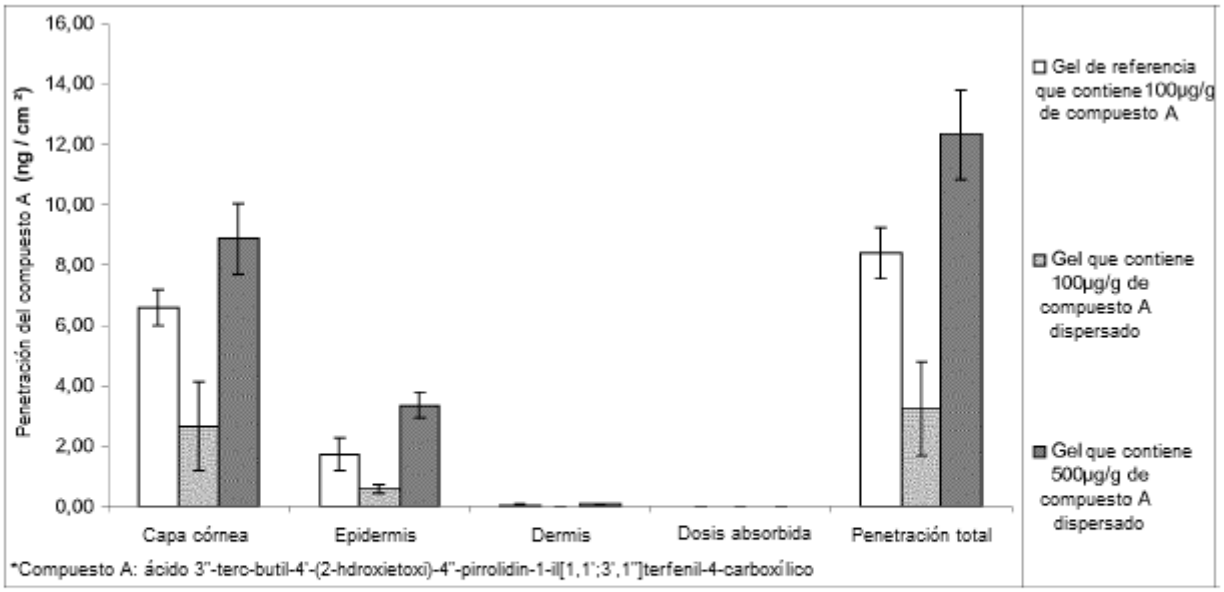
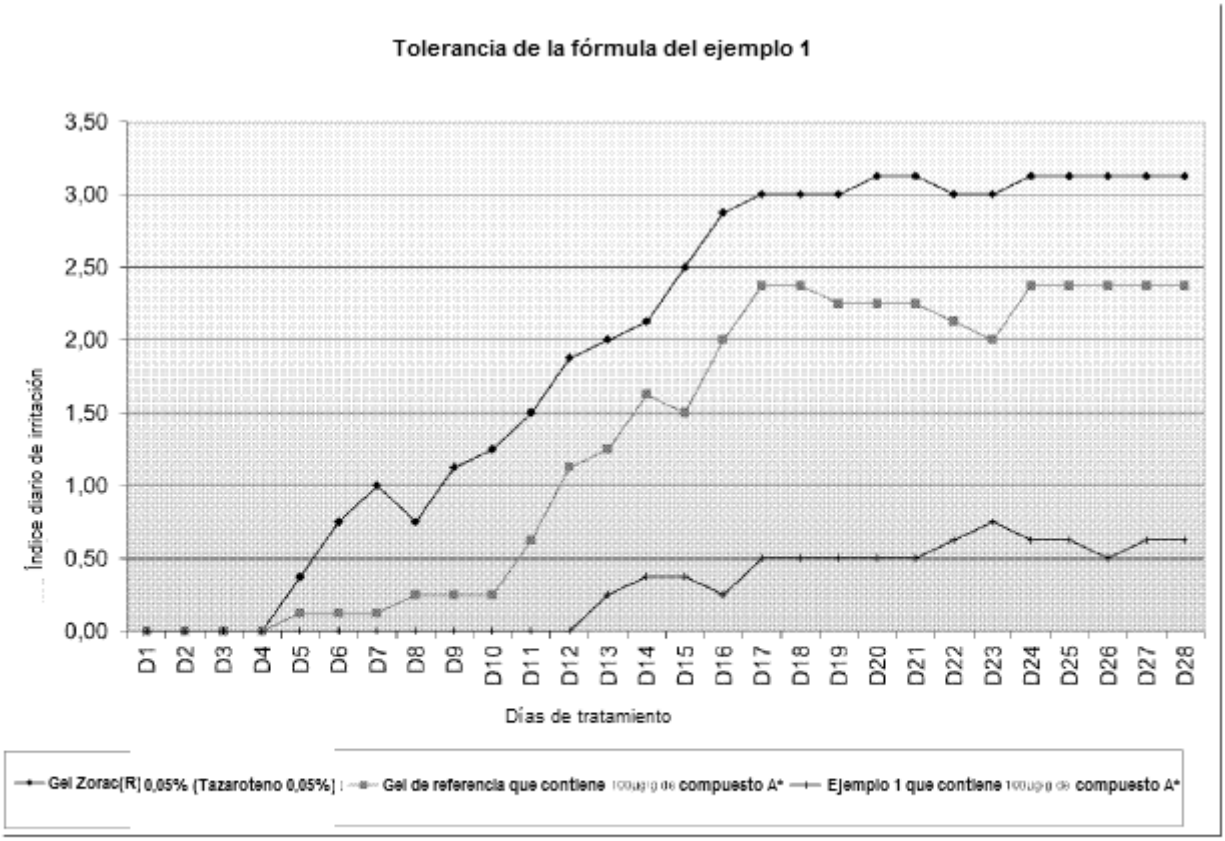


Figura 6



* Compuesto A = ácido 3''-terc-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il-[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxílico

Figura 7

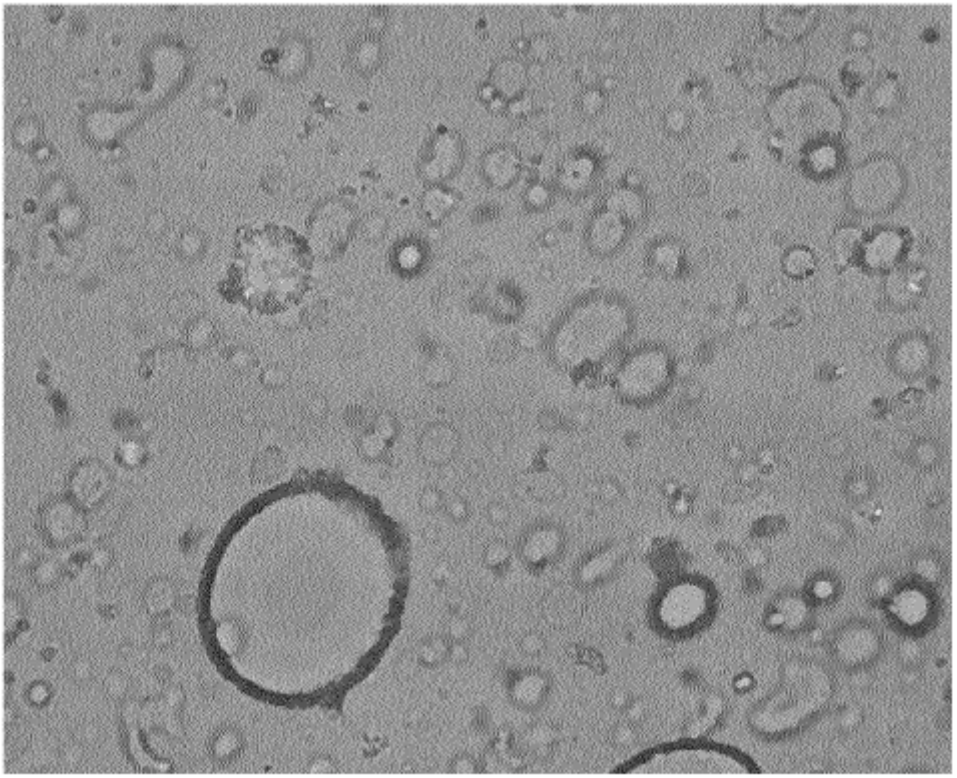


Figura 8

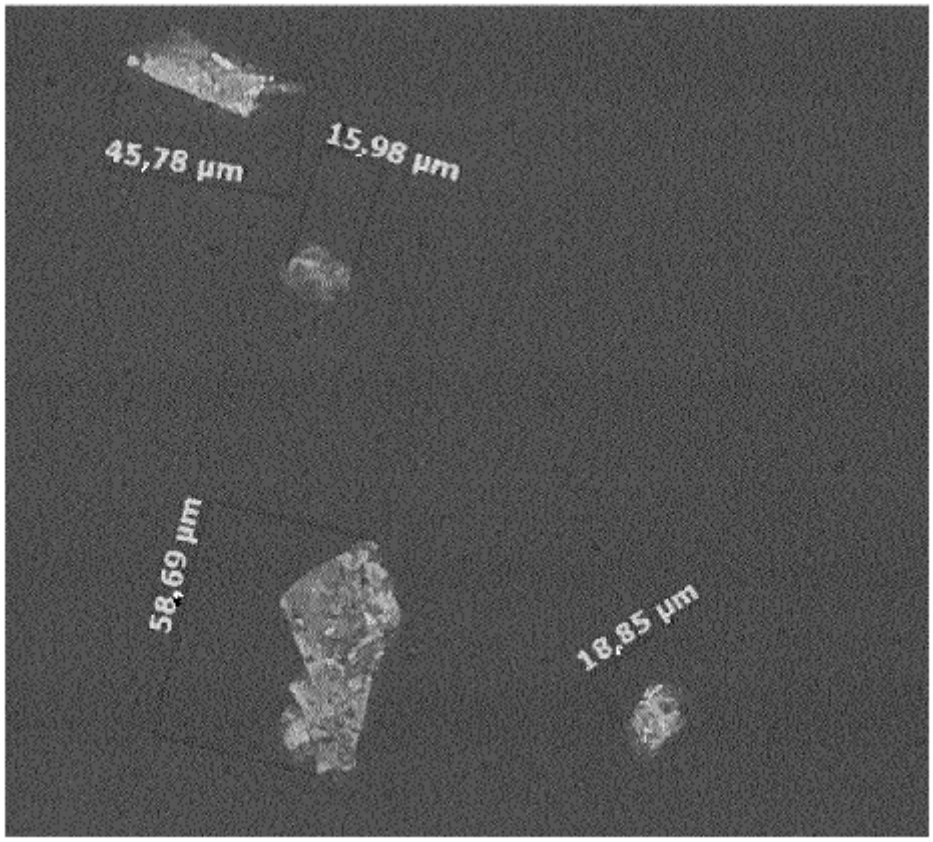


Figura 9

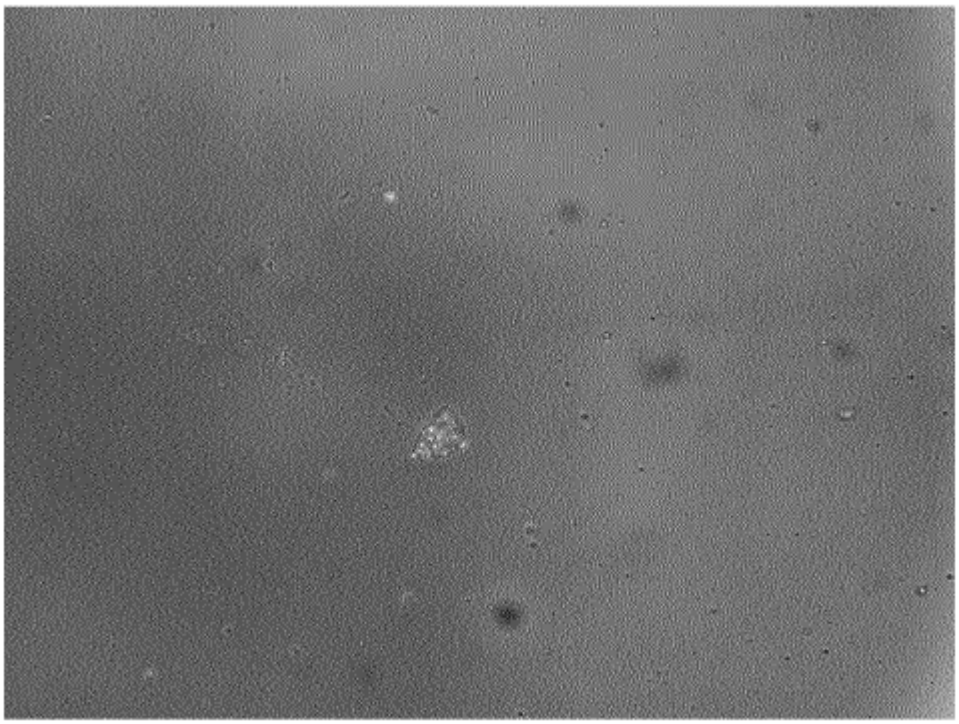
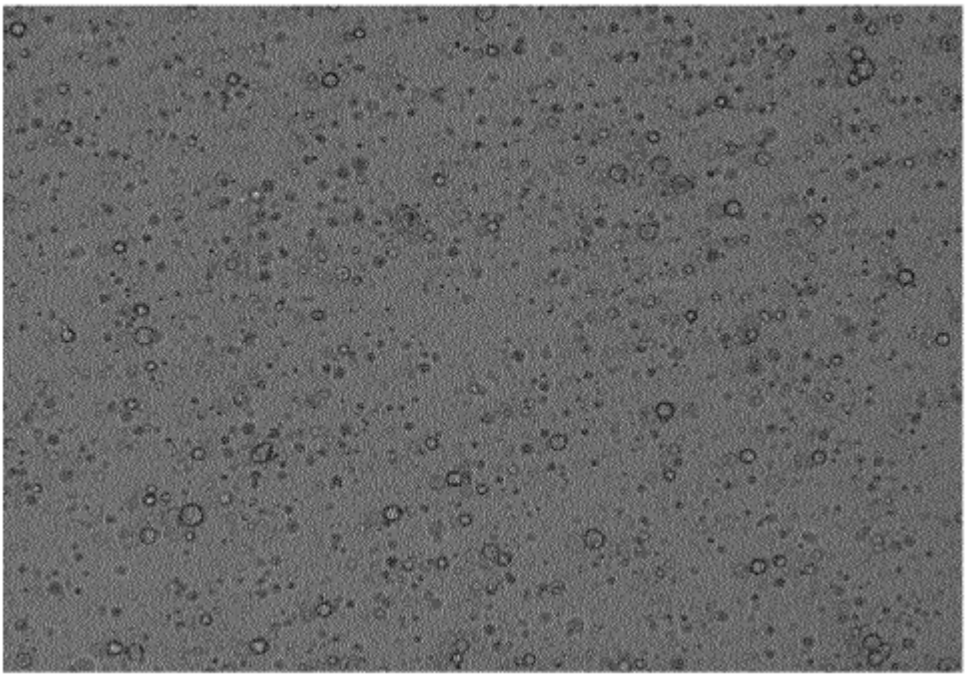



Figura 10