

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 908 689**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01) A61K 31/245	(2006.01)
A61K 47/24	(2006.01) A61K 31/4174	(2006.01)
A61K 8/37	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
A61K 8/63	(2006.01) A61P 17/14	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01) A61P 23/02	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01) A61P 31/10	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01) A61P 33/14	(2006.01)
A61K 38/13	(2006.01)	
A61Q 7/00	(2006.01)	
A61K 31/167	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2010 PCT/SE2010/000268**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11056115**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2010 E 10828610 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.12.2021 EP 2496263**

54 Título: **Composición formadora de capa lipídica para administración sobre la superficie de un organismo vivo**

30 Prioridad:

03.11.2009 SE 0901409

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2022

73 Titular/es:

**LIPIDOR AB (100.0%)
Svärdvägen 13
182 33 Danderyd, SE**

72 Inventor/es:

**HOLMBÄCK, JAN y
CARLSSON, ANDERS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 908 689 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

Composición formadora de capa lipídica para administración sobre la superficie de un organismo vivo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición formadora de capa lipídica que comprende opcionalmente un agente farmacológica o cosméticamente activo o un agente protector para la administración sobre la superficie de un organismo vivo, en particular sobre una membrana, tal como la piel o una membrana mucosa. La presente invención también se refiere a un método para formar una capa lipídica sobre una superficie. La presente invención se refiere además a una capa capaz de transportar un agente biológicamente activo dispuesto sobre la superficie de un organismo vivo o un tejido u órgano del mismo y a una superficie cubierta con dicha capa lipídica.

15 Antecedentes de la invención

En los campos farmacéutico y cosmético existe la necesidad de una composición lipídica capaz de incorporar lípidos y compuestos farmacológica o cosméticamente activos y que sea uniformemente aplicable a superficies biológicas, en particular en forma de una fina capa coherente. La composición lipídica debe ser de baja viscosidad para facilitar la administración, en particular mediante pulverización. Si bien la viscosidad de dicha composición se puede reducir sustancialmente agregando un disolvente volátil, la capa coherente inestable formada inicialmente que comprende lípido, agente farmacológica o cosméticamente activo y disolvente debe cambiar a una capa coherente estable por evaporación del disolvente dentro de un período de tiempo tan corto como sea posible.

Aunque un alto contenido de disolvente es beneficioso al reducir la viscosidad, requiere más tiempo para la evaporación. En otras palabras, un alto contenido de disolvente en una composición lipídica del tipo mencionado anteriormente prolonga el período de tiempo durante el cual la composición aplicada es comparativamente inestable. Por "comparativamente inestable" se entiende la estabilidad de una composición aplicada que comprende cantidades sustanciales de disolvente con respecto a la estabilidad de la misma composición después de la evaporación de todo o sustancialmente todo el disolvente. Los ejemplos de dichas composiciones incluyen composiciones para la administración tópica de compuestos farmacéuticamente activos y composiciones para el cuidado de la piel. Las composiciones ricas en lípidos son propensas a formar cristales líquidos, una formación que va acompañada de una alta viscosidad provocada por un alto grado de orden local.

El documento WO 01/87344 A1 divulga una composición farmacéutica o cosmética que comprende uno o más agentes farmacéutica o cosméticamente activos, uno o más compuestos de organosilicio a base de diorganosiloxano oligomérico o polimérico y uno o más fosfolípidos. Cuando se aplica sobre la piel, la composición del documento WO 01/87344 A1 penetra directamente en un breve período de tiempo en la piel o en las capas externas de las plantas tratadas con él, de modo que no se puede eliminar por fricción ya que se absorbe rápidamente en el interior del cuerpo. Para realizaciones destinadas a ser utilizadas tópicamente en humanos o animales, el compuesto de organosilicio de la composición tiene un punto de ebullición que varía entre 15 °C y 150 °C a presión ambiente.

Objetos de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar una composición lipídica para la administración sobre la superficie de un organismo vivo que sea fácilmente aplicable y capaz de formar una capa lipídica oleosa estable y coherente sobre la superficie.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición lipídica de este tipo capaz de transportar un agente biológicamente activo.

Otro objeto más de la invención es proporcionar una composición lipídica que no provoque hinchazón cuando se aplica a la piel.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar una composición lipídica que no provoque irritación ni dé una sensación de ardor cuando se aplica sobre la piel.

Objetos adicionales de la invención serán evidentes a partir del siguiente resumen de la invención, sus realizaciones preferidas descritas en forma de ejemplos, un dibujo que ilustra algunas de las realizaciones preferidas, así como de las reivindicaciones adjuntas.

60 Breve descripción de la invención

La presente invención se basa en la idea de que los aceites de silicona con un punto de ebullición de 180 °C o superior, en particular con un punto de ebullición de 200 °C o superior, se pueden utilizar como componente de evaporación de las composiciones portadoras de lípidos para aplicación tópica, comprendiendo adicionalmente las composiciones lípido polar y alcohol inferior. "Componente de evaporación" indica la capacidad de los aceites de silicona para evaporarse, a pesar

de su alto punto de ebullición, en poco tiempo tras la aplicación de la composición a la piel u otra superficie a temperatura ambiente o a una temperatura más alta. Por su evaporación y la evaporación del alcohol inferior se forma una capa de lípido polar sobre la piel u otra superficie.

5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición portadora que forma una capa lipídica del tipo mencionado anteriormente, que comprende aceite de silicona volátil, del 10 % en peso al 30 % en peso de fosfolípido, del 10 % en peso al 30 % en peso de etanol, opcionalmente agua en una cantidad del 5 % en peso o menos, donde el aceite de silicona tiene un punto de ebullición por encima de 180 °C, en particular por encima de 200 °C, y donde el aceite de silicona tiene un calor de vaporización (kJ/kg) a 25 °C de aproximadamente 100 kJ/kg a aproximadamente 300 kJ/kg, con
10 la condición de que el contenido de aceite de silicona volátil sea del 50 % en peso o más. La composición portadora de lípidos de la invención es útil para proporcionar una capa lipídica polar coherente y estable sobre la superficie de un organismo vivo.

15 Mediante la incorporación de un agente farmacológica o cosméticamente activo o un agente protector, la composición portadora de lípidos de la invención se transforma en una composición lipídica farmacéutica o cosmética de la invención o una composición lipídica protectora de la invención. La composición lipídica farmacéutica, cosmética o protectora de la invención que comprende un agente activo del tipo mencionado anteriormente se puede usar para administrar el agente sobre una superficie de un organismo vivo sobre el que se aplica. Una superficie preferida es la piel o una membrana mucosa tal como la membrana mucosa nasal o gástrica. Otra superficie preferida es la superficie de una planta, tal como
20 la superficie de un grano o semilla.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que una clase particular de disolventes, aceites de silicona volátiles, opcionalmente en combinación con un alcohol alifático inferior, son particularmente útiles para formular una
25 composición portadora de lípidos que comprende un lípido polar. Después de la aplicación sobre una superficie biológica, la composición portadora de lípidos de la invención forma una capa lipídica polar inestable a partir de la cual el aceite de silicona volátil y, si está presente, el alcohol alifático inferior, se evapora fácilmente, dejando una capa lipídica estable que consiste sustancialmente en lípido polar. En consecuencia, se forma una capa lipídica polar estable que comprende un agente farmacéutica o cosméticamente activo incorporando el agente activo en la composición portadora de lípidos de la invención, aplicándola a una superficie biológica y permitiendo que se evapore el disolvente o la combinación de
30 disolventes. La baja viscosidad de la composición portadora de la invención y la composición farmacéutica o cosmética de la invención parece deberse a la incapacidad de los lípidos polares para formar cristales líquidos liotrópicos, tales como fases lamelares, hexagonales y varias fases cúbicas de alta viscosidad. La composición portadora de lípidos y la composición farmacéutica o cosmética de la invención son transparentes y de baja viscosidad incluso a concentraciones de lípido polar tan altas como del 20% en peso.

35 Por el contrario, las composiciones de lípidos polares correspondientes a las de la invención pero en las que el componente de aceite de silicona se sustituye por una cantidad correspondiente de agua son dispersiones ligeramente viscosas a bajas concentraciones de lípidos polares o geles espesos a concentraciones de lípidos polares más altas ensayadas, por ejemplo, 20 % en peso de la composición. La alta viscosidad de esta última composición no permite la
40 administración por pulverización. Usando el aceite de silicona volátil como diluyente en lugar de agua, es posible incorporar una cantidad sorprendentemente alta de lípido polar mientras que solo afecta de manera insignificante la viscosidad.

Los aceites de silicona de grado para el cuidado personal o grado farmacéutico útiles en la invención son conocidos en la
45 técnica. Los ejemplos de aceites de silicona útiles incluyen decametilciclopentasiloxano [Dow Corning® 245 Fluid] y dodecametilciclohexasiloxano (Dow Corning® 246 Fluid). Aunque se prefieren los pentasiloxanos y los hexasiloxanos, también son potencialmente útiles los hepta- y octasiloxanos. Los aceites de silicona pueden ser siloxanos cíclicos, es decir, ciclometiconas, o siloxanos lineales, es decir, dimeticonas. Los aceites de silicona de la invención se pueden usar en forma pura o mezclados. Aunque se prefiere la sustitución de permetilo, uno o más grupos metilo de un siloxano pueden
50 sustituirse por alquilo inferior, en particular por etilo, propilo o isopropilo. Los siloxanos parcial o totalmente sustituidos con trifluoroalquilo inferior, en particular trifluorometilo y pentafluoroetilo, también son útiles en la invención.

Además de la inercia química, la utilidad del aceite de silicona de la invención está determinada por su volatilidad. A pesar de su alto punto de ebullición por encima de 180 °C, en particular por encima de 200 °C, el aceite de silicona de la
55 invención se evapora fácilmente debido al bajo calor de vaporización de esta clase de compuestos. En la invención, el aceite de silicona tiene un calor de vaporización (kJ/kg) a 25 °C de aproximadamente 100 kJ/kg a aproximadamente 300 kJ/kg, más preferiblemente de aproximadamente 120 kJ/kg a aproximadamente 200 kJ/kg. Incluso más preferido es un aceite de silicona que tiene un calor de vaporización de 140 kJ/kg a aproximadamente 180 kJ/kg a 25 °C.

60 El aceite de silicona de la invención proporciona la composición portadora y la composición farmacéutica o cosmética de la invención con al menos las siguientes características ventajosas i) la capacidad de incorporar altos contenidos de material lipídico polar; ii) la formación de soluciones termodinámicamente estables; iii) la baja viscosidad de las soluciones formadas, haciéndolas adecuadas para, por ejemplo, pulverizar, gotear, pintar o instilar.

65 El alcohol alifático inferior de la invención es el etanol. Otros alcoholes útiles son el glicerol y el 1,2-propanodiol. También se pueden utilizar disolventes distintos de los alcoholes inferiores, como dimetilsulfóxido y N-metil-2-pirrolidona. En

aplicaciones con requisitos de biocompatibilidad menos estrictos, se pueden utilizar disolventes como cloroformo, diclorometano, piridina, hexano y metanol.

El lípido polar de la invención es un fosfolípido. Un fosfolípido particularmente preferido es la fosfatidilcolina. Otros fosfolípidos preferidos son fosfatidil etanolamina y fosfatidil inositol. Un glicolípido particularmente preferido es el galactolípido. Un galactolípido preferido es digalactosil-1,2-diacilglicerol como tal o mezclado con otros galactolípidos y/o fosfolípidos y/o esfingolípidos.

Los lípidos polares comerciales a escala técnica útiles en la invención contienen cantidades sustanciales de lípidos no polares, de manera que se componen de hasta aproximadamente 50 a 60 % en peso de lípidos no polares. Por lo tanto, según otro aspecto preferido de la invención, el componente lipídico polar de la composición portadora o de la composición farmacéutica o cosmética de la invención comprende un lípido no polar en una cantidad de hasta el 30 % en peso o más, tal como hasta un 50 % o un 60 % en peso e incluso hasta un 75 % en peso. Los lípidos no polares como componentes de los lípidos polares son preferiblemente monoglicéridos y diglicéridos y sus mezclas, en particular monoglicéridos. En un lípido polar de la invención se puede tolerar una mayor proporción de monoglicéridos y diglicéridos, en particular de monoglicéridos, que de triglicéridos.

El uso de un alcohol alifático inferior tal como etanol absoluto para la disolución del lípido polar oleoso de la invención es particularmente útil con un lípido de baja temperatura de fusión de cadena. La temperatura de fusión de la cadena es la temperatura a la que las cadenas de acilo de un lípido de membrana experimentan una transición de fase en un exceso de agua, desde un estado sólido a un estado líquido o fundido. Los materiales de lípidos de membrana como Lipoide S75, Lipoid S45, Phospholipon 50, Lipoid S100 y DOPC tienen temperaturas de fusión de cadena inferiores a 0 °C y, por lo tanto, pueden disolverse fácilmente en alcohol C₂ a C₄, en particular etanol, en concentraciones de hasta el 50 % en peso e incluso mayores.

Para producir la composición portadora de la invención, el fosfolípido, en particular una mezcla de lípidos de membrana como lecitina o aceite de avena fraccionado, se disuelve en etanol y luego se diluye con un aceite de silicona volátil, lo que da como resultado un líquido homogéneo, pulverizable, de baja viscosidad. Un ejemplo típico de una composición de este tipo consiste en un 49 % de DC 345, un 37 % de aceite de avena fraccionado (LTP Lipid Technologies Provider AB, Suecia) y un 14 % en peso de etanol absoluto. El aceite de avena fraccionado se obtiene a partir del aceite de avena crudo y está enriquecido en lípidos polares. Normalmente contiene aproximadamente el 50 % en peso de lípidos no polares, como triacilglicerol y diacilglicerol, y aproximadamente el 50 % en peso de lípidos polares, como fosfolípidos y galactolípidos. Normalmente, el contenido de digalactosildiacilglicerol en un aceite de avena fraccionado es de aproximadamente el 20 % en peso. Los aceites de avena fraccionados adecuados se describen, por ejemplo, en el documento WO 99/44585 A1.

Los lípidos como la fosfatidil etanolamina, por ejemplo, la dioleilfosfatidil etanolamina (DOPE), o el esfingolípido, por ejemplo, la esfingomielina, también se pueden usar como lípido polar de la invención como tales o mezclados con otros lípidos polares. DOPE tiene una temperatura de fusión en cadena de -16 °C en agua y puede disolverse en etanol absoluto al 50 % en peso o más a temperaturas elevadas (>60 °C). Dicha solución se puede diluir con aceite de silicona volátil como DC 345, lo que da como resultado un líquido transparente y de baja viscosidad.

Aunque se pueden tolerar pequeñas cantidades de agua, como 1 % o 2 % e incluso hasta aproximadamente 5 % en peso, la composición portadora de lípidos de la invención preferiblemente está sustancialmente libre de agua, en particular tiene un contenido de agua de menos del 5 % en peso, preferentemente de menos del 2 % o del 1 % en peso e incluso de menos del 0,5 % en peso o del 0,2 % en peso.

El agente farmacológico o cosméticamente activo o el agente protector se pueden incorporar en la composición portadora de lípidos en una cantidad de 0 % a 2 % en peso o hasta 5 % en peso e incluso hasta 25 % en peso o más en con respecto al total de componentes no volátiles de la composición portadora, en particular lípidos polares, que quedan tras la evaporación de sus componentes volátiles.

El agente farmacológicamente activo para la incorporación en la composición portadora de lípidos de la invención se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: agente antimicrobiano, antibiótico; agente antimicótico; agente antibacteriano; agente antifúngico; agente antiviral; antiséptico; antiflogístico; agente antipruriginoso; agente antipsoriásico; agente antitusivo; agente antialopecia; agente antiacné; agente antiinflamatorio; agente antiulceroso; anestésico local; agente modificador de la respuesta inmune.

En particular, el agente farmacológicamente activo de la invención se selecciona de: agentes antibacterianos, tales como oxitetraciclina, ácido fusídico, gentamicina, mupirocina, retapamulina (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); agentes antimicóticos, tales como nistatina, clotrimazol, miconazol, econazol, ketoconazol, bifonazol y combinaciones de derivados de imidazol y triazol, ciclopirox, terbinafina, fluconazol y amorolfina (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); agentes antivirales, como aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, foscarnet (fosfonformato de sodio hexahidratado) y docosanol (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); antisépticos, como clorhexidina y peróxido de hidrógeno; agentes antiinflamatorios (glucocorticoides), como hidrocortisona, clobetasona, triamcinolona, betametasona, mometasona y clobetasol (y sus sales y derivados farmacéuticamente

- aceptables), antiflogísticos/analgésicos (NSAIDs), como ácido acetilsalicílico, diclofenaco e ibuprofeno (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); agentes antipruriginosos, como glucocorticoides, por ejemplo, hidrocortisona, clobetasona y betametasona, y anestésicos locales, por ejemplo, lidocaína y prilocaína (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); agentes antipsoriáticos, como calcipotriol y ciclosporina A (y sales y derivados farmacéuticamente aceptables); agentes para el tratamiento de eccema y dermatitis atópica: tacrolimus y pimecrolimus (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); agentes antiglaucomatosos, tales como timolol, betaxolol, latanoprost, bimatoprost y travoprost (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); anestésicos locales, tales como lidocaína, prilocaína, ropivacaína, mepivacaína, bupivacaína, levobupivacaína, benzocaína y tetracaína (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); agentes para la disfunción eréctil, tales como alprostadil (prostaglandina E1) (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); agentes anticasca, tales como sulfuros de selenio, piroctona oleamina y quetoconazol; agentes contra la alopecia, tales como minoxidil (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); agentes contra el acné, tales como tretinoína (ácido retinoico), adapaleno, peróxido de benzoílo, clindamicina, ácido azelaico (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables); agentes para la cicatrización de heridas, tales como ácido fusídico (y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables).
- El agente cosméticamente activo para incorporar en la composición portadora de lípidos de la invención se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: antitranspirante; agente antisudoral; agente anticasca; deslizante; agente humectante
- El agente protector para incorporar en la composición portadora de lípidos de la invención se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: repelente de insectos; agente absorbente de rayos ultravioleta; agente antifúngico; agente antibacteriano; agente antiviral
- Los ejemplos de otros agentes para incorporar en la composición portadora de lípidos de la invención son: repelentes de insectos, tales como N,N-diethyl-m-toluamida (DEET), icaridina y etilbutilacetilaminopropionato [y sus sales y derivados] ; filtros solares UV, tanto físicos como químicos, tales como dióxido de titanio, benzofenon-3, butil metoxidibenzoilmetano, hexil etil metoxicinamato y ácido 4-aminobenzoico (PABA) [y sales y derivados de los mismos]; agentes de bronceado, tales como dihidroxiacetona.
- El agente cosméticamente activo para incorporar en la composición portadora de lípidos de la invención se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: antitranspirante; agente antisudoral; agente anticasca; deslizante; agente humectante Los agentes anticasca preferidos incluyen piroctona oleamina y quetoconazol.
- Además del agente farmacológicamente activo, el agente cosméticamente activo o el agente protector, la composición respectiva de la invención puede contener un contrairritante, en particular uno seleccionado entre salicilato de metilo, capsaicina, alcanfor y mentol.
- Según la presente invención también se describe una composición farmacéutica para la administración sobre la superficie de un organismo vivo que comprende un agente farmacológicamente activo en la composición portadora de lípidos de la invención.
- Según la presente invención, se describe además una composición cosmética que comprende un agente cosméticamente activo en la composición portadora de lípidos de la invención.
- El agente farmacológica o cosméticamente activo se puede disolver o dispersar en la composición portadora o en el aceite de silicona, el alcohol inferior, si está presente, y/o el lípido polar oleoso utilizado para formular la composición farmacéutica o cosmética de la invención.
- Según un aspecto preferido de la invención, la composición portadora de la invención comprende o consta de 10 % en peso a 30 % en peso de fosfolípido, de 10 % en peso a 30 % en peso de alcohol C₂ a C₄, en particular etanol, siendo el resto un aceite de silicona volátil, donde el aceite de silicona tiene un punto de ebullición por encima de 180 °C, en particular por encima de 200 °C, y donde el aceite de silicona tiene un calor de vaporización (kJ/kg) a 25 °C de aproximadamente 100 kJ/kg a aproximadamente 300 kJ/kg, con la condición de que el contenido de aceite de silicona volátil sea del 50 % en peso o más.
- Según otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica o cosmética que forma una capa lipídica que comprende una composición portadora como se describe en el presente documento y un agente farmacológica o cosméticamente activo o un agente protector.
- Por adición de una cantidad deseada de agente farmacéutico, cosmético o protector de la invención, en particular del 0,01 % en peso al 2 % en peso o al 5 % en peso e incluso hasta el 15 % en peso o hasta 25 en peso con respecto al lípido polar, la composición portadora de la invención puede transformarse en la composición farmacéutica, cosmética o protectora de la invención.
- La composición farmacéutica, cosmética o protectora de la invención se puede aplicar a una superficie biológica seca o húmeda por cualquier método adecuado, tal como por pulverización, inmersión, cepillado, goteo, frotamiento.

La invención se describirá ahora con mayor detalle con referencia a una serie de ejemplos ilustrados en un dibujo.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 es un diagrama de fase ternario de una composición portadora de la invención;

La Fig. 2 es un diagrama que muestra el cambio en la pérdida de agua transepidérmica (TEWL por sus siglas en inglés) para tres composiciones de la invención y vaselina como referencia;

La Fig. 3 es otro diagrama de fases ternario de las composiciones formadoras de capas lipídicas de la invención que incluyen composiciones portadoras y composiciones que comprenden un agente activo.

Descripción detallada de la invención

Materiales

Tabla 1. Aceites de silicona y lípidos utilizados en los experimentos de formulación.

Nombre corto	Proveedor, nombre comercial	Nombre químico, CAS No.	Lote No.
DC 345	Dow Corning® 345 Fluid	Decametildiclopentasiloxano, 541-02-6	5627357
DC 245	Dow Corning® 245 Fluid	Decametildiclopentasiloxano, 541-02-6	5480964
DC 246	Dow Corning® 246 Fluid	Dodecametildiclohexasiloxano, 540-97-6	5264620
DMPC	Lipoide DMPC	Dimiristoil fosfatidilcolina, 13699-48-4	562212-1/13
DPPC	Lipoide DPPC	Dipalmitoil fosfatidilcolina, 2644-64-6	563086-1/94
DOPC	Lipoide DOPC	Dioleoil fosfatidilcolina, 10015-85-7	566073-1/32
DMPG	Lipoide DMPG, sal de Na	Sal sódica de dimiristoil fosfatidilglicerol, 200880-40-6	602081-1/10
DPG	Lipoide DPPG, sal de Na	Sal sódica de dipalmitoil fosfatidilglicerol, 200880-41-7	603032-1/36
DMPE	Lipoide DMPE	Dimiristoil fosfatidiletanolamina, 20255-95-2	699201-1/05
DPPE	Lipoide DPPE	Dipalmitoil fosfatidiletanolamina, 3026-45-7	653004-1/19
DOPE	Lipoide DOPE	Dioleoilfosfatidiletanolamina, 2462-63-7	656006-01/012
MOG	Fluka (Sigma-Aldrich), Monoolein	Monooleoilglicerol, 25496-72-4	1384627
MCM	Aarhus Karlshamn, Akoline MCM	Monoglicéridos de cadena media	8192270
CPL-GL	LTP, CPL®-Galactolipid	Galactolípidos purificados por cromatografía	KGL06002
065	Fibra de Avena Sueca, aceite de avena Oatwell 65	Aceite de avena enriquecido con galactolípidos	PL 090219
Chol	Sigma-Aldrich, Colesterol	Colesterol, 57-88-5	057K0683
IPM	Croda, Crodamol IPM	Miristato de isopropilo, 110-27-0	LB03845
S45	Lipoide S45	Lecitina de soja, 8002-43-5	745303-1/926
S75	Lipoide S75	Lecitina de soja, 8002-43-5	776132-07/918
S100	Lipoide S100	Lecitina de soja, 8002-43-5	790551-7/910

Tabla 2. Sustancias activas utilizadas en los experimentos de formulación)*

Substancia activa	CAS No.	Proveedor	Lote No.
Lidocaína	137-58-6	Sigma-Aldrich	047K0080

Hidrocortisona	50-23-7	Sigma-Aldrich	010M1568
Dihidroxiacetona	96-26-4	Sigma-Aldrich	04306BJ-409
LL-37	-	PolyPeptide Laboratories A/S	1013/11
DPK-060	-	Dermagen	0508074339
Acetato de oxitocina	50-56-6	Sigma-Aldrich	068K8762
*) Se da más información en los EJEMPLOS			

Los alcoholes utilizados en los experimentos de formulación fueron etanol al 99,9 % ("EtOH", VWR), 2-propanol grado HPLC ("IPA", Rathburn), glicerol al 99,5 % ("Gro", VWR) y 1,2-propanodiol, Ph. EUR. ("PD", Fluka/Sigma-Aldrich). Los materiales utilizados en los experimentos de formulación fueron proporcionados por los siguientes proveedores: Dow Corning Corp., Midland, MI, EE. UU.; Lipoid GmbH, Ludwigshafen, Alemania; Aarhus Karlshamn Suecia AB, Karlshamn, Suecia; LTP Lipid Technologies Provider AB, Karlshamn, Suecia; Fibra de Avena Sueca AB, Varo-backa, Suecia; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.; Croda, Goole, East Yorkshire, Reino Unido; Rathburn Chemicals Ltd, Walkerburn, Escocia, Reino Unido; VWR International AB, Spanga, Suecia; PolyPeptide Laboratories A/S, Hillerød, Dinamarca; Dermagen AB, Lund, Suecia.

Ejemplo 1. Formulación de un anestésico local: lidocaína y clorhidrato de lidocaína

Composición A:

Ingrediente	% (p/p)
Lidocaína (Sigma L7757)	3,9
Fosfolípido (Lipoide S75)	19,5
Etanol absoluto	19,5
Aceite de silicona volátil (DC 345)	57,1

Composición B:

Ingrediente	% (p/p)
Clorhidrato de lidocaína (Sigma L5647)	2,0
Fosfolípido (Lipoide S75)	20,0
Etanol absoluto	20,0
Aceite de silicona volátil (DC 345)	58,0

El fosfolípido se disolvió en etanol absoluto a una concentración del 50,0 % (p/p). La disolución completa del fosfolípido se promovió mediante ultrasonificación breve en un sonicador tipo baño a aproximadamente 40 °C.

Se añadió la solución etanólica de fosfolípidos a una cantidad previamente pesada de lidocaína y clorhidrato de lidocaína, respectivamente. Las mezclas se calentaron suavemente y se sonicaron hasta que se formaron soluciones transparentes.

Las soluciones se diluyeron con aceite de silicona volátil para obtener soluciones de color marrón claro a amarillo, que se almacenaron en viales de vidrio herméticos a temperatura ambiente. La apariencia de las composiciones (composiciones A y B) permaneció sin cambios durante más de un mes a temperatura ambiente. No se observaron signos de separación de fases o precipitación y posterior sedimentación. Esto indica una excelente estabilidad física.

Ejemplo 2. Formulación de un anestésico local: benzocaína

Se disolvió una cantidad previamente pesada de benzocaína en un fosfolípido etanólico al 50 % (p/p), preparado como se describe en el Ejemplo 1. La solución se diluyó con el aceite de silicona volátil. La solución transparente resultante, de color marrón claro a amarillo, se almacenó en un vial de vidrio hermético a temperatura ambiente. La apariencia de la composición (composición C) permaneció sin cambios durante más de un mes a temperatura ambiente. No se observaron signos de separación de fases o precipitación y posterior sedimentación, lo que indica una excelente estabilidad física.

Composición C:

Ingrediente	% (p/p)
Benzocaína (Fluka 06952)	4,0
Fosfolípido (Lipoide S75)	20,2
Etanol absoluto	20,2
Aceite de silicona volátil (DC 345)	55,6

Ejemplo 3. Formulación de un repelente de insectos: N,N-dietil-m-toluamida (DEET)

Composición D:

Ingrediente	% (p/p)
DEET (Aldrich D10,095-1)	13,4
Fosfolípido (Lipoide S75)	16,7
Etanol absoluto	16,7
Aceite de silicona volátil (DC 345)	53,2

A una cantidad previamente pesada de DEET se le añadió fosfolípido etanólico al 50 % (p/p) preparado como se describe en el Ejemplo 1. La solución transparente obtenida se diluyó con el aceite de silicona volátil. La solución transparente resultante, de color marrón claro a amarillo, se almacenó en un vial de vidrio hermético a temperatura ambiente. La apariencia de la composición (composición D) permaneció sin cambios durante más de un mes a temperatura ambiente. No se observaron signos de separación de fases o precipitación y posterior sedimentación, lo que indica una excelente estabilidad física.

Ejemplo 4. Formulación de un agente antifúngico: nitrato de econazol. La composición E no está dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ingrediente	Composición E: % (p/p)	Composición F: % (p/p)	Composición G % (p/p)
Nitrato de econazol (Sigma E4632)	2,3	1,1	1,5
Fosfolípido (Lipoide S75)	29,1	14,5	21,2
Etanol absoluto	29,1	14,5	21,2
Aceite de silicona volátil (DC 345)	39,5	69,9	56,1

Se prepararon tres composiciones (E, F, G). A cantidades previamente pesadas de nitrato de econazol se añadió fosfolípido etanólico al 50 % (p/p) preparado como se describe en el Ejemplo 1. Después del tratamiento en un sonicador tipo baño a aproximadamente 37 °C, las soluciones transparentes de color marrón dorado obtenidas se diluyeron con el aceite de silicona volátil. Las soluciones transparentes de color marrón dorado claro resultantes se almacenaron en viales de vidrio herméticos a temperatura ambiente. La composición F se preparó diluyendo una porción de la composición E con aceite de silicona volátil.

La apariencia de las composiciones E y F cambió en unos pocos días (se observó una ligera sedimentación en ambas muestras) y por lo tanto no pueden considerarse estables. Por otro lado, la apariencia de la Composición G permaneció sin cambios durante más de un mes a temperatura ambiente. No se observaron signos de separación de fases o precipitación y posterior sedimentación, lo que indica una excelente estabilidad física.

Ejemplo 5. Formulación de un glucocorticoide: betametasona 17-valerato

Se prepararon tres composiciones (H, I, J). A cantidades previamente pesadas de betametasona 17-valerato se añadió fosfolípido etanólico al 50 % (p/p) preparado como se describe en el Ejemplo 1. Después del tratamiento en un sonicador tipo baño a aproximadamente 37 °C, se obtuvieron soluciones transparentes de color marrón dorado. Las soluciones se diluyeron con el aceite de silicona volátil y las mezclas resultantes se almacenaron en viales de vidrio herméticos a temperatura ambiente.

La Composición I se preparó diluyendo una porción de la Composición H con aceite de silicona volátil. La composición I era inestable ya que formaba inmediatamente una dispersión lechosa, que se separaba a los pocos días. Las composiciones H y J formaron soluciones transparentes de color marrón dorado claro. No mostraron signos de separación de fases o precipitación y posterior sedimentación después de un mes de almacenamiento a temperatura ambiente. Esto indica una excelente estabilidad física. La composición I no está dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ingrediente	Composición H: % (p/p)	Composición I: % (p/p)	Composición J % (p/p)
Betametasona 17-valerato (Sigma B0515)	0,5	0,1	0,1
Fosfolípido (Lipoide S75)	13,3	2,7	21,1
Etanol absoluto	13,3	2,7	21,1
Aceite de silicona volátil (DC 345)	72,9	94,5	57,7

Ejemplo 6. Formulación de un agente antipsoriático: ciclosporina A

Composición K:

Ingrediente	% (p/p)
Ciclosporina A (Sigma, 30024)	0,4
Fosfolípido (Lipoide S75)	16,0
Etanol absoluto	16,0
Aceite de silicona volátil (DC 345)	67,6

A una cantidad previamente pesada de ciclosporina A se le añadió una solución de fosfolípidos etanólicos al 50 % (p/p), preparada como se describe en el Ejemplo 1. Después del tratamiento en un sonicador tipo baño a aproximadamente 35 °C, una solución transparente fue obtenida. La solución se diluyó con el aceite de silicona volátil para formar una solución transparente de color marrón claro a amarillo, que se almacenó en un vial de vidrio hermético a temperatura ambiente. La apariencia de la composición (composición K) permaneció sin cambios durante más de un mes a temperatura ambiente. No se observaron signos de separación de fases o precipitación y posterior sedimentación. Esto indica una excelente estabilidad física.

Ejemplo 7. Formulación de un agente antialopecia: minoxidil

Se prepararon tres composiciones (M, N, O). A cantidades previamente pesadas de minoxidil se añadió una solución de fosfolípidos etanólicos al 33 % (p/p), etanol y fosfolípidos etanólicos al 50 % (p/p). Después del tratamiento en un sonicador tipo baño a aproximadamente 35 °C, las mezclas resultantes se diluyeron con el aceite de silicona volátil y se almacenaron en viales de vidrio herméticos a temperatura ambiente. Las composiciones N y O no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ingrediente	Composición M: % (p/p)	Composición N: % (p/p)	Composición O % (p/p)
Minoxidil (Trifarma)	0,67	0,98	0,65
Fosfolípido (Lipoide S75)	21,98	-	17,75
Etanol absoluto	21,98	40,27	35,49
Aceite de silicona volátil (DC 345)	55,37	58,75	46,11

El aspecto de la composición O se mantuvo invariable durante más de dos meses a temperatura ambiente, es decir, no se observaron signos de separación de fases o precipitación y posterior sedimentación. Esto indica una excelente estabilidad física. La Composición M no mostró una disolución completa de minoxidil, mientras que la Composición N comenzó a precipitar poco después de la preparación. Por tanto, las composiciones M y N no cumplieron los criterios de estabilidad de un mes cuando se almacenaron en un recipiente cerrado a temperatura ambiente.

Ejemplo 8. Prueba de miscibilidad

En la Tabla 3 se presentan datos de miscibilidad de soluciones etanólicas de fosfolípidos con aceite de silicona volátil o agua. Las mezclas con bajo contenido de PL/etanol en el aceite de silicona tuvieron un aspecto transparente inmediatamente después de la preparación, pero se separaron en un mes a temperatura ambiente. La composición con una concentración de PL/etanol de 20 % era miscible con el aceite de silicona volátil, no cambió de apariencia durante este período de tiempo y, por lo tanto, puede considerarse físicamente estable.

Tabla 3. Dilución de soluciones de fosfolípidos etanólicos (PL; Lipoide 575) con aceite de silicona volátil (DC 345) y agua, respectivamente. Todos los porcentajes son en peso.

Composición de la solución de EtOH	Solución de EtOH	Aceite de silicona volátil	Agua	Conc. de PL	Conc. de etanol	Conc. de diluyente	Aspecto directamente después de dilución	Aspecto después de un mes a TA
75,0% LP	1,01 g	1,60 g	-	29,0 %	9,7 %	61,3 %	Dispersión opaca, transparente al calentar	-
75,0% LP	1,01 g	2,22 g	-	23,5 %	7,8 %	68,7 %	Dispersión opaca, transparente al calentar	-
50,0% LP	5,00 g	7,50 g	-	20,0 %	20,0 %	60,0 %	Solución transparente de color marrón claro de baja viscosidad	Sin alterar
50,0% LP	5,00 g	-	7,52 g	20,0 %	20,0 %	60,0 %	Gel viscoso	Sin alterar

Composición de la solución de EtOH	Solución de EtOH	Aceite de silicona volátil	Agua	Cono. de PL	Conc. de etanol	Conc. de diluyente	Aspecto directamente después de dilución	Aspecto después de un mes a TA
50,0% LP	0,50 g + 4,51 g de EtOH puro	7,51 g	-	2,0 %	38,0 %	60,0 %	Solución transparente, de baja viscosidad, de color amarillo claro, opaca	
50,0% LP	0,50 g	4,51 g	-	5,0 %	5,0 %	90,0 %	Solución transparente, de fases color amarillo claro, de baja viscosidad.	Separación de
50,0% LP	0,50 g	-	4,52 g	5,0 %	5,0 %	90,0 %	Dispersión viscosa homogénea	Sin alterar
33,3% LP	0,50 g	4,50 g	-	3,3 %	6,7 %	90,0 %	Solución transparente, de fases color amarillo claro, de baja viscosidad.	Separación de
33,3% LP	0,50 g	-	4,52 g	3,3 %	6,7 %	90,0 %	Dispersión homogénea	Sin alterar

El fosfolípido de la Tabla 1 es Lipoide S75 fabricado por Lipoid GmbH, Ludwigshafen, Alemania. Este material fosfolípido de la soja contiene alrededor del 68 - 73 % de fosfatidilcolina (PC). Otros materiales de fosfolípidos adecuados son, por ejemplo, Lipoide S45, Fosfolipon 50 y Lipoide S100, todos hechos de soja y fabricados por Lipoid GmbH, que cubren un rango de contenido de PC de aproximadamente 50 % hasta 100 %. Otros fosfolípidos adecuados son la dioleil fosfatidilcolina sintética (DOPC), la dimiristil fosfatidilcolina (DMPC) y la dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC).

Ejemplo 9. Diagrama de fases

La Fig. 1 ilustra un diagrama de fase ejemplar del sistema ternario de la composición portadora de lípidos polares de la invención: lípido polar (Lipoide S75)/alcohol C₂-C₄ (etanol)/aceite de silicona (DC 345). La incorporación de pequeñas cantidades de un agente farmacológica o cosméticamente activo de la invención o de un agente protector de la invención sólo afectará de forma insignificante al área de estabilidad. Composición portadora CC compuesta por un 40 % en peso de lípido polar Lipoide S75, 30 % en peso de etanol y 30 % en peso de aceite de silicona DC 345 es un ejemplo de una composición portadora estable.

Ejemplo 10. Composiciones portadoras basadas en fosfolípidos.

El fosfolípido se disolvió en mezclas de alcohol y aceite de silicona volátil DC 345. El lípido se pesó con precisión y se mezcló con aceite de silicona y alcohol. La mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, claro e incoloro o ligeramente amarillo. La Tabla 4a muestra ejemplos de composiciones basadas en fosfatidil colinas y la Tabla 4b composiciones basadas en fosfatidil etanolaminas. Las composiciones PC-1, 2, 4, 6 y PE-1, 2, 3, 4 no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Tabla 4a. Composiciones portadoras a base de fosfatidilcolinas.

Composición	Lípidos % p/p	DC 345, % p/p	EtOH, % p/p
PC-1	DMPC 3,8	91,4	4,8
PC-2	DMPC 7,9	82,9	9,2
PC-3	DMPC 16,5	62,6	20,9
PC-4	DMPC 33,3	33,4	33,4
PC-5	DOPC 23,0	57,8	19,3
PC-6	DOPC 22,4	38,8	38,8
PC-7	DPPC 16,5	41,7	41,7

Tabla 4b. Composiciones portadoras a base de fosfatidiletanolaminas

Composición	Lípido % p/p	DC 345, % p/p	EtOH, % p/p	IPA, % p/p
PE-1	DOPE 4,5	90,7		4,8
PE-2	DOPE 4,6	90,6	4,9	
PE-3	DOPE 7,0	83,7	9,3	

PE-4	DOPE	10,3	80,8	9,0	
PE-5	DOPE	14,9	63,8	21,3	

Ejemplo 11. *Composiciones portadoras a base de acilglicerol* (fuera del alcance de las reivindicaciones)

Los productos de monoglicéridos comercialmente disponibles son mezclas de monoacil-, diacil- y pequeñas cantidades de triacilglicerol. Los productos de acilglicerol se disolvieron en mezclas de aceite de silicona volátil DC 345 y alcohol. El lípido se pesó con precisión y se mezcló con aceite de silicona y alcohol. La mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente e incoloro. La Tabla 5 muestra ejemplos de composiciones a base de acilglicerol.

Tabla 5. Composiciones portadoras a base de acilglicerol

Composición	Lípido	% p/p	DC 345, % p/p	EtOH, % p/p	IPA, % p/p
MG-1	MCM	13,6	86,4		
MG-2	MCM	9,8	87,5		2,7
MG-3	MCM	21,6	74,5	3,9	
MG-4	MCM	41,2	44,1	14,7	
MG-5	MOG	4,7	92,9		2,5
MG-6	MOG	4,6	91,7	3,7	
MG-7	MOG	3,6	91,6	4,8	
MG-8	MOG	9,6	81,3	9,0	
MG-9	MOG	19,0	60,7	20,2	
MG-10	MOG	38,3	30,8	30,8	

Ejemplo 12. *Composiciones portadoras a base de colesterol* (fuera del alcance de las reivindicaciones)

Se prepararon composiciones que comprendían colesterol mezclando con alcohol y aceite de silicona volátil DC 345. El lípido se pesó con precisión y se mezcló con aceite de silicona y alcohol. La mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente e incoloro. La Tabla 6 muestra ejemplos de composiciones basadas en colesterol.

Tabla 6. Composiciones portadoras a base de colesterol.

Composición	Colesterol, % p/p	DC 345, % p/p	EtOH, % p/p
Chol-1	1,4	88,8	9,9
Chol-2	2,1	73,4	24,5
Chol-3	3,0	48,5	48,5

Ejemplo 13. *Composiciones portadoras basadas en materiales ricos en galactolípidos* (fuera del alcance de las reivindicaciones).

Se usaron dos ejemplos de materiales ricos en galactolípidos para preparar mezclas con alcoholes y aceite de silicona volátil DC 345. El lípido se pesó con precisión y se mezcló con aceite de silicona y alcoholes. La mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente y ligeramente amarillo a amarillo parduzco. La Tabla 7 muestra ejemplos de composiciones basadas en lípidos ricos en galactolípidos.

Tabla 7. Composiciones portadoras basadas en materiales ricos en galactolípidos.

Composición	Lípido	% p/p	DC 345, % p/p	EtOH, % p/p	IPA, % p/p
GL-1	CPL-GL	4,9	71,3	23,8	
GL-2	CPL-GL	36,0	32,0	32,0	
GL-3	065	3,3	73,4	4,7	18,7

Ejemplo 14. *Composiciones portadoras basadas en combinaciones de lípidos* (fuera del alcance de las reivindicaciones)

Se probó la capacidad de combinar lípidos con diferentes propiedades en mezclas volátiles de aceite de silicona/alcohol. Los materiales lipídicos se pesaron con precisión y se mezclaron con aceite de silicona y alcohol. La mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, claro e incoloro o ligeramente amarillo. La Tabla 8 muestra ejemplos de composiciones basadas en varias combinaciones de lípidos.

Tabla 8. Composiciones portadoras basadas en combinaciones de lípidos.

Composição	Lípido 1	% p/p	Lípido 2	% p/p	DC 345, % p/p	EtOH, % p/p	IPA, % p/p
Comb-1	IPM	8,9	DOPC	8,3	78,7	4,1	3,7
Comb-2	IPM	9,0	DOPE	5,2	81,5	4,3	
Comb-3	MCM	6,9	DOPC	5,8	82,9	4,4	
Comb-4	MOG	10,3	DOPC	0,9	85,1	10,3	
Comb-5	MCM	8,9	Chol	1,0	79,8		

Ejemplo 15. Composiciones portadoras basadas en lecitina comercialmente disponible.

5 **Tabla 9.** Composiciones portadoras a base de lecitina. Las composiciones Lec-1, 2, 4-9 y 11 no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Composición	Lecitina	% p/p	DC 345, % p/p	EtOH, % p/p	IPA, % p/p
Lec-1	S45	5,6	89,7	4,7	4,7
Lec-2	S45	9,9	81,1	9,0	
Lec-3	S45	30,3	52,3	17,4	
Lec-4	S45	35,8	32,1	32,1	
Lec-5	S75	14,8	76,5	4,0	
Lec-6	S75	25,4	63,4	7,0	4,2
Lec-7	S75	16,3	75,3	8,4	4,2
Lec-8	S75	43,4	42,5	14,2	
Lec-9	S75	39,3	30,4	30,4	
Lec-10	S100	13,1	65,2	21,7	
Lec-11	S100	27,3	36,3	36,3	

10 Los productos de lecitina comercialmente disponibles están en mezclas de lípidos polares (principalmente fosfolípidos) y lípidos no polares (principalmente triglicéridos). Los materiales usados en los siguientes ejemplos se obtienen todos de semillas de soja y contienen fosfatidilcolina como lípido polar principal. El lípido se pesó con precisión y se mezcló con aceite de silicona y alcohol. La mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente y de color amarillo o amarillo parduzco. La Tabla 9 muestra ejemplos de composiciones a base de lecitinas.

15 **Ejemplo 16.** Composiciones portadoras con diferentes aceites de silicona (fuera del alcance de las reivindicaciones)

Se probó la posibilidad de utilizar diferentes aceites de silicona volátiles reemplazando el DC 345 por otros dos aceites de silicona, DC 245 y DC 246. El lípido se pesó y se mezcló con aceite de silicona y alcohol. La mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente e incoloro. La Tabla 10 muestra ejemplos de composiciones que comprenden DC 245 y DC 246.

20

Tabla 10. Composiciones portadoras con aceites de silicona volátiles DC 245 y DC 246

Composición	Aceite de silicona	% p/p	Lípido	% p/p	EtOH, % p/p	IPA, % p/p
Sil-1	DC245	81,8	DOPE	9,1	9,1	6,9 3,8
Sil-2	DC245	88,0	MCM	5,1	9,3	
Sil-3	DC245	94,0	MCM	2,2		
Sil-4	DC246	83,3	DOPE	7,4		

Ejemplo 17. Composiciones portadoras a base de lípidos y pequeñas cantidades de agua (fuera del alcance de las reivindicaciones)

25

Tabla 11. Composiciones portadoras con pequeñas cantidades de agua.

Composición	Lípido	% p/p	Agua, o/o p/p	DC345, o/o p/p	EtOH, % p/p	IPA, % p/p
Wat-1	DM PC	7,0	4,7	79,5	8,8	
Wat-2	DMPG	2,3	5,3	69,4	23,1	
Wat-3	DOPE	6,8	2,5	58,1	14,9	17,7
Wat-4	S75	9,7	4,4	53,7	10,8	21,5
Wat-5	S75	5,5	2,0	72,9	8,1	11,4

Se probó la posibilidad de añadir pequeñas cantidades de agua a los portadores de la invención. El lípido se pesó con precisión y se mezcló con aceite de silicona y alcohol. Se añadió una pequeña cantidad de agua y, opcionalmente, isopropanol. La mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, claro e incoloro o amarillo pardusco. La Tabla 11 muestra ejemplos de composiciones con pequeñas cantidades de agua.

Ejemplo 18. *Composiciones peptídicas de DPK-060 en portadores de aceite de silicona/lípidos* (fuera del alcance de las reivindicaciones)

Se disolvieron cantidades pesadas con precisión del péptido DPK-060 en mezclas de lípido, glicerol, 1,2-propanodiol y etanol a 40 °C con agitación. Se añadió aceite de silicona (DC 345) e isopropanol y la mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente e incoloro a amarillo pardusco. La Tabla 12 presenta ejemplos representativos de composiciones de DPK-060.

Tabla 12. Composiciones peptídicas DPK-060 en aceite de silicona/portadores lipídicos

Composición	DPK-060 % p/p	Lípido	% p/p	Gro % p/p	PD % p/p	DC 345 % p/p	EtOH % p/p	IPA % p/p	% activo/no vol.*
KL-DPK-21	0,033	S75	3,9	6,4		58,2	13,0	18,5	0,32
KL-DPK-22	0,199	S75	5,7	10,1	2,8	39,3	12,5	29,3	1,06
KL-DPK-23	0,056	S45	3,9	6,6		56,8	12,5	20,1	0,53
KL-DPK-24	0,129	S45	5,8	9,8	2,9	39,5	12,6	29,3	0,69
KL-DPK-25	0,095	DOPC	3,8	6,6		56,2	13,0	20,3	0,90
KL-DPK-26	0,272	DOPC	6,8	10,3	2,8	40,8	13,1	26,0	1,34
KL-DPK-27	0,036	065	4,0	6,3		54,3	11,6	23,7	0,35
KL-DPK-28	0,058	065	5,6	9,6	2,8	38,9	11,4	31,5	0,32
KL-DPK-29	0,096	DOPE	4,4	6,9		57,8	12,9	17,9	0,84
KL-DPK-31	0,125	DMPC	4,3	6,4		57,1	12,7	19,3	1,15
KL-DPK-40	0,167	S75	4,6	6,3	6,1	42,6	13,9	26,3	0,98
KL-DPK-42	0,184	S45	5,7	10,1	2,9	40,0	11,5	29,5	0,97
KL-DPK-43	0,188	DOPC	5,7	9,5	3,7	40,9	11,9	28,0	0,98
KL-DPK-45	0,192	DOPE	5,9	10,3	3,1	41,7	11,8	27,1	0,99
KL-DPK-47	0,189	DMPC	5,9	10,2	3,1	40,9	11,5	28,2	0,97
KL-DPK-49	0,168	SM	4,1	6,5		56,0	12,7	20,6	1,57
KL-DPK-50 (placebo)		S75	4,7	6,2	6,1	42,8	13,7	26,4	
KL-DPK-51 (placebo)		DOPE	4,2	6,6		58,9	13,2	17,1	
KL-DPK-52	0,105	DOPE	4,0	6,6		57,6	13,0	18,7	0,98
KL-DPK-53	0,107	DMPC	4,2	6,6		58,3	13,0	17,7	0,97

*Concentración de DPK-060 en % p/p de la parte no volátil de la composición

Ejemplo 19. *Composiciones de péptidos LL-37 en portadores de aceite de silicona/lípidos* (fuera del alcance de las reivindicaciones)

Se disolvieron cantidades pesadas con precisión del péptido LL-37 en mezclas de lípido, glicerol y etanol a 40 °C con agitación. Se añadió aceite de silicona (DC 345) e isopropanol y la mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente y ligeramente amarillo a amarillo pardusco. La Tabla 13 presenta ejemplos representativos de composiciones de LL-37.

Tabla 13. Composiciones peptídicas LL-37 en aceite de silicona/portadores lipídicos

Composición	LL-37 % p/p	Lípidos	% p/p	Gro % p/p	DC345 % p/p	EtOH % p/p	IPA % p/p	% activo/no vol.*
KL-LL37-1	0,202	S75	6,9	7,1	48,5	23,3	14,0	142
LL37-2	0,184	DOPE	5,3	8,0	49,3	26,2	11,1	1,37

*Concentración de LL-37 en % p/p de la parte no volátil de la composición

Ejemplo 20. *Composiciones de oxitocina en portadores de aceite de silicona/lípidos* (fuera del alcance de las reivindicaciones)

Se disolvieron cantidades de oxitocina pesadas con precisión en mezclas de lípidos, glicerol y etanol a 40 °C con agitación. Se añadió aceite de silicona (DC 345) y opcionalmente isopropanol y la mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente e incoloro a amarillo parduzco. La Tabla 14 presenta ejemplos representativos de composiciones de oxitocina.

Tabla 14. Composiciones de oxitocina en portadores de aceite de silicona/lípidos.

Composición	Oxitocina % p/p	Lípido 1 % p/p	Lípido 2 % p/p	Gro % p/p	DC345 % p/p	EtOH % p/p	IPA % p/p	% activo/no vol.*
Ox-1	0,139	DOPE 5,9	MCM 10,8		70,6	12,6		0,83
Ox-2	0,090	DOPE 4,4	MCM 10,0	8,1	46,4	8,3	22,8	0,40
Ox-3	0,126	MCM 22,1			66,3	11,5		0,56
Ox-4	0,094	MCM 3,9		8,6	48,8	7,1	31,5	0,74
Ox-5	0,078	MCM 5,1			58,2	23,4	13,2	1,51
Ox-6	0,100	MOG 25,6			64,0	10,3		0,39
Ox-7	0,161	S75 6,6			80,0	13,3		2,40
Ox-8	0,088	S75 5,0		8,5	51,7	8,6	26,1	0,65
Ox-9	0,129			8,6	51,0	8,9	31,4	1,47
Ox-10	0,178				85,8	14,4		100

*Concentración de oxitocina en % p/p de la parte no volátil de la composición

Ejemplo 21. *Composiciones de hidrocortisona en portadores de aceite de silicona/lípidos* (fuera del alcance de las reivindicaciones)

Se disolvió una cantidad de hidrocortisona pesada con precisión en una mezcla de lípido y etanol a 40 °C con agitación. Se añadió aceite de silicona (DC 345) e isopropanol y la mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente y amarillo. La Tabla 15 presenta un ejemplo representativo de composiciones de hidrocortisona.

Tabla 15. Composición de hidrocortisona en portadores de aceite de silicona/lípidos

Composición	drocortisona% p/p	Lípidos % p/p	DC 345 % p/p	EtOH% p/p	IPA% p/p	% activo/no vol.*
HC-1	0,093	S75 4,8	65,2	14,8	15,1	1,93

*Concentración de hidrocortisona en % p/p de la parte no volátil de la composición

Ejemplo 22. *Composiciones de dihidroxiacetona en portadores de aceite de silicona/lípidos* (fuera del alcance de las reivindicaciones)

Se disolvió una cantidad de Dihidroxiacetona pesada con precisión en una mezcla de lípido y etanol a 40 °C con agitación. Se añadió aceite de silicona (DC 345) e isopropanol y la mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente y amarillo. La Tabla 16 presenta un ejemplo representativo de composiciones de Dihidroxiacetona.

Tabla 16. Composición de Dihidroxiacetona en portadores de aceite de silicona/lípidos

Composición	Dihidroxiacetona % p/p	Lípidos % p/p	DC 345 % p/p	EtOH % p/p	IPA % p/p	% activo/no vol.*
DA-1	103	MCM 4,4	76,8	8,9	8,8	19,0

*Concentración de Dihidroxiacetona en % p/p de la parte no volátil de la composición.

Ejemplo 23. *Composiciones de lidocaína en portadores de aceite de silicona/lípidos* (Las composiciones KL-LK-1, 2, 7, 9-11, 13, 14 y 16 no están dentro del alcance de las reivindicaciones)

Se disolvió una cantidad de Lidocaína pesada con precisión en una mezcla de lípido y etanol a 40 °C con agitación. Se añadió aceite de silicona (DC 345) y opcionalmente isopropanol y la mezcla se agitó suavemente a 40 °C hasta obtener un líquido homogéneo, transparente e incoloro a amarillo. La Tabla 17 presenta ejemplos representativos de composiciones de Lidocaína.

Tabla 17. Composiciones de Lidocaína en portadores de aceite de silicona/lipídicos.

Composición	Lidocaína %/p/p	Lípido 1	% p/p	Lípido 2	% p/p	DC 345 % p/p	EtOH % p/p	IPA % p/p	% activo/no vol.*
KL-LK-1	0,7	S75	7,6			65,4	7,5	18,8	8,8
KL-LK-2	0,8	S75	2,8			59,8	11,4	25,3	22,2
KL-LK-6	11,5	S75	13,7			65,3	9,5		45,8
KL-LK-7	5,1	DOPE	1,3			88,7	5,0		79,9
KL-LK-8	5,1	DOPE	10,2			74,9	9,8		33,0
KL-LK-9	4,7	MCM	1,1	Chol	0,5	87,8	5,9		74,4
KL-LK-10	4,8					90,3	4,9		100
KL-LK-11	5,0	MCM	8,9	Chol	1,0	75,2	10,0		33,5
KL-LK-12	5,0	S75	15,0			70,1	9,9		25,0
KL-LK-13	5,0	DOPE	5,2			79,6	10,2		48,7
KL-LK-14	5,0					85,0	10,0		100
KL-LK-16	20,2	MCM	20,8			50,4	8,6		49,4
* Concentración de Lidocaína en % p/p de la parte no volátil de la composición									

Ejemplo 24. Control de la pérdida de agua transepidérmica

Se ensayó el efecto de tres composiciones formadoras de capas lipídicas de la invención denominadas A, B, C (Tabla 18) sobre la pérdida de agua transepidérmica (TEWL por sus siglas en inglés) de la superficie de la piel. Su efecto se comparó con el de la vaselina blanca (ACO hud, Suecia), un agente convencional para TEWL. Las composiciones se aplicaron a la piel de diez individuos sanos, 5 mujeres y 5 hombres; edad media 34 años, SD 18 años, que no presentaban evidencia de enfermedad cutánea. Antes de la aplicación, las partes volares de sus antebrazos se limpiaron rápidamente con papel tisú empapado en alcohol puro. Se marcaron cinco áreas rectangulares de 2 x 2 cm en el antebrazo volar con un lápiz y se midió el TEWL basal. Las composiciones y la vaselina se aplicaron a las áreas de manera aleatoria; una de las áreas se dejó como control sin tratar. Se estudiaron dos dosis, 3 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ y 6 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$. Se usó vaselina en la mitad de la cantidad, es decir, 1,5 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ y 3 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$. La dosis alta se aplicó en el antebrazo derecho y la dosis baja en el antebrazo izquierdo. Los productos se dispensaron sobre la superficie por medio de una micropipeta de desplazamiento (Gilson). Las composiciones se aplicaron en pequeñas gotas sobre el área; la evaporación se facilitó soplando ligeramente en la superficie. Se untó vaselina con la yema del dedo.

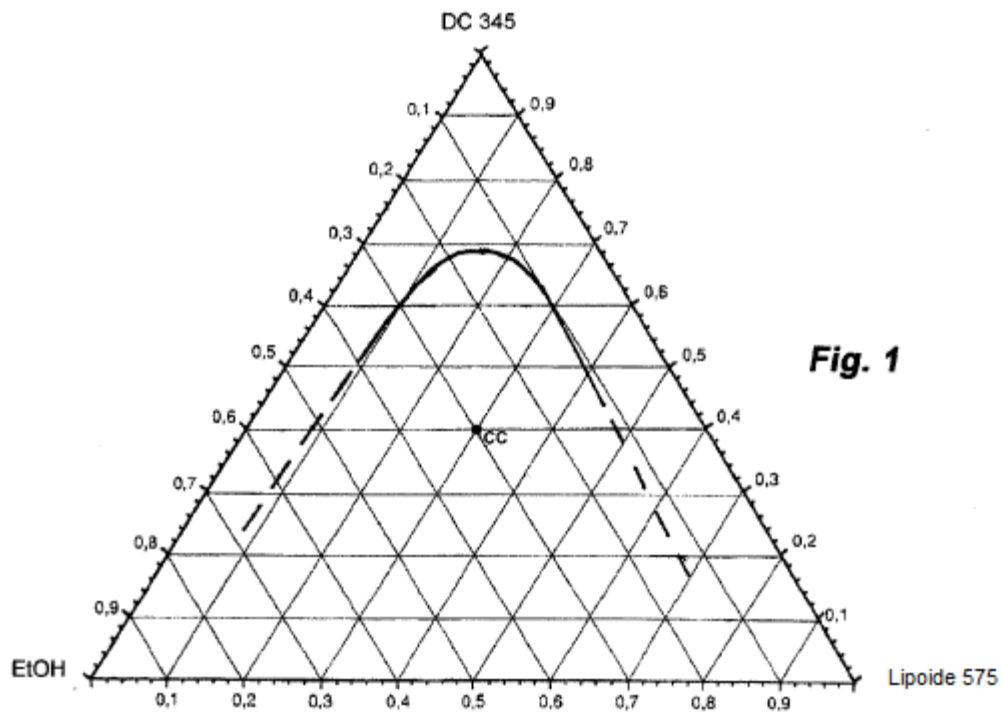
Tabla 18. Composiciones probadas para el control de la pérdida de agua transepidérmica (% en peso) (Las composiciones 2 y 3 no están dentro del alcance de las reivindicaciones)

Composición #	MCM	Lípido polar	EtOH	DC345
1		15 (S75)	10	75
2	9	1 (chol)	10	80
3		5 (DOPE)	10	85

La TEWL se midió antes de la aplicación y 30 min después de la aplicación mediante el uso de un equipo DermaLab (cámara abierta; Cortex Technology, Hadsund, Dinamarca). La reducción registrada de la pérdida de agua transepidérmica se muestra en la figura 2. La composición 1 de la invención fue comparable en efecto a la vaselina, mientras que las composiciones 2 y 3 no ejercieron un efecto significativo sobre TEWL.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición portadora que forma una capa lipídica sobre la piel o una membrana mucosa, para administración tópica, que comprende aceite de silicona volátil, del 10 % en peso al 30 % en peso de fosfolípido, del 10 % en peso al 30 % en peso de etanol, opcionalmente agua en una cantidad del 5 % en peso o menos, donde el aceite de silicona tiene un punto de ebullición por encima de 180 °C, en particular por encima de 200 °C, y donde el aceite de silicona tiene un calor de vaporización (kJ/kg) a 25 °C de aproximadamente 100 kJ/kg a aproximadamente 300 kJ/kg, con la condición de que el contenido de aceite de silicona volátil sea del 50 % en peso o más.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, donde el aceite de silicona tiene un calor de vaporización (kJ/kg) a 25 °C de 120 kJ/kg a 200 kJ/kg, en particular de 140 kJ/kg a 180 kJ/kg.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1 ó 2, donde el aceite de silicona volátil comprende uno de decametilciclopentasiloxano y dodecametilciclohexasiloxano.
4. La composición de la reivindicación 1 ó 2, donde el aceite de silicona volátil comprende uno de heptasiloxano y octasiloxano.
- 20 5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende menos del 1 % en peso de agua.
6. Composición farmacéutica o cosmética que forma una capa lipídica que comprende una composición portadora de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un agente farmacológica o cosméticamente activo o un agente protector.
- 25 7. La composición de la reivindicación 6, donde el agente es un agente farmacológicamente activo seleccionado del grupo que consiste en: agente antimicrobiano, antibiótico; agente antimicótico; agente antibacteriano; agente antifúngico; agente antiviral; antiséptico; antiflogístico; agente antipruriginoso; agente antipsoriásico; agente antitusivo; agente contra la alopecia; agente antiacné; agente antiinflamatorio; agente antiulceroso; anestésico local.
- 30 8. La composición de la reivindicación 6, donde el agente es un agente cosméticamente activo seleccionado del grupo que consiste en: antitranspirante; agente antisudoral; agente anticaspa; deslizante; agente humectante
9. La composición de la reivindicación 6, donde el agente es un agente protector seleccionado del grupo que consiste en: agente absorbente de UV, repelente de insectos, agente antibacteriano, agente antifúngico; agente antiviral, agente antinematodo.
- 35 10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para controlar la pérdida de agua transepidérmica.



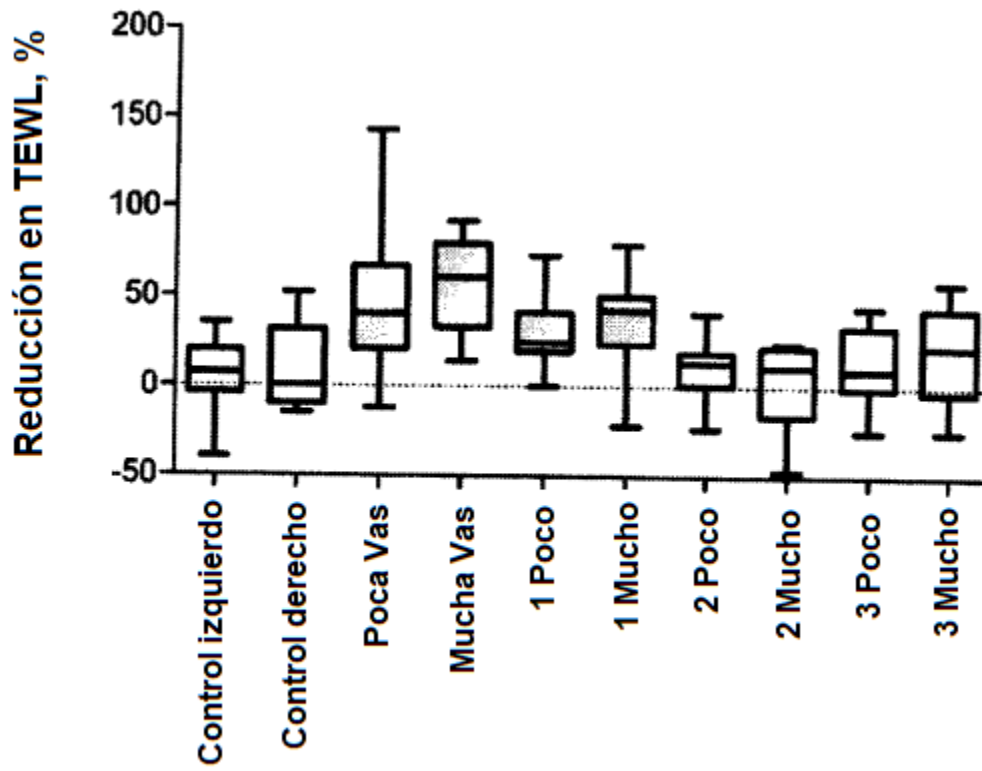


Fig. 2

