

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 565**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34	(2006.01) A61K 47/12	(2006.01)
A61K 8/365	(2006.01) A61K 47/18	(2007.01)
A61K 8/891	(2006.01) A61K 47/24	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 31/07	(2006.01) A61K 8/49	(2006.01)
A61K 31/17	(2006.01) A61K 8/894	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01) A61K 8/898	(2006.01)
A61K 31/203	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01) A61K 8/67	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2021 PCT/GB2021/051569**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2021 WO21255483**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2021 E 21743229 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2024 EP 4167959**

54 Título: **Composición para administración dermatológica tópica**

30 Prioridad:

20.06.2020 GB 202009437

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

02.01.2025

73 Titular/es:

**LIMEWAY PHARMA DESIGN LIMITED (50.00%)
12 Limeway Terrace
Dorking, Surrey RH4 1HZ, GB y
DAVIS, ADRIAN (50.00%)**

72 Inventor/es:

DAVIS, ADRIAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 993 565 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 para administración dermatológica tópica

La presente invención se refiere a una composición adecuada para su uso en la administración dermatológica tópica de un agente activo.

5 Antecedentes de la invención

En su informe de 2003 sobre la adherencia a la medicación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que aumentar la efectividad de las intervenciones de adherencia puede tener un impacto mucho mayor en la salud de la población que cualquier mejora en tratamientos médicos específicos. En este informe, la OMS se ocupó principalmente de las principales enfermedades sistémicas y, posteriormente, principalmente de las terapias orales. Se encontró que **10** varios factores relacionados con la terapia, el inicio lento o la baja intensidad de la eficacia, los efectos no deseados reales o temidos y los regímenes de tratamiento inconsistentes con el estilo de vida estaban asociados con una mala adherencia.

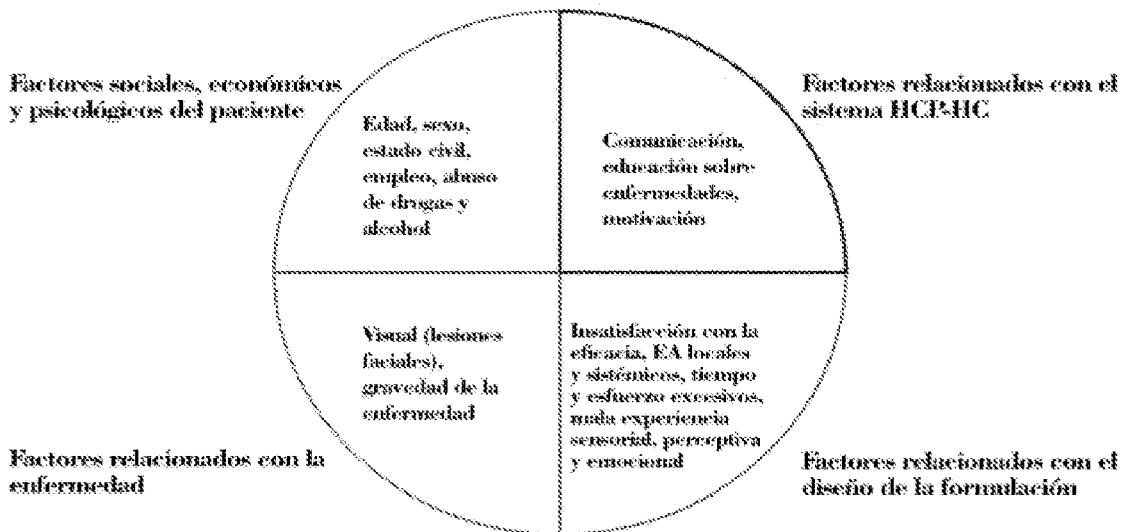
La aplicación tópica de medicamentos a la piel para tratar afecciones y enfermedades de la piel y los tejidos subyacentes es un concepto terapéutico intuitivo; tiene sentido. Los consumidores utilizan ampliamente y con entusiasmo los productos tópicos, como lo demuestra la venta anual mundial de productos para el cuidado de la piel de \$ 145 mil millones en 2020, el sector más grande en el mercado general de belleza cosmética. **15**

Desde el Informe de la OMS de 2003, varios estudios han investigado el alcance de la adherencia y sus impulsores para los medicamentos dermatológicos tópicos. La adherencia a los medicamentos dermatológicos tópicos recomendados o prescritos es decepcionantemente baja. El dermatólogo estadounidense Dr. Steven Feldman concluye en la edición de febrero de 2018 de Practical Dermatology que la adherencia a los medicamentos tópicos es "miserable". **20**

La investigación sobre las razones de estas bajas tasas de adherencia identifica, al igual que el Informe de la OMS, que la respuesta lenta y deficiente al tratamiento, la incidencia o el temor a la incidencia de efectos adversos farmacológicos locales y sistémicos (especialmente la fobia a los corticosteroides tópicos), los regímenes de tratamiento inconsistentes con el estilo de vida y, específicamente a los productos tópicos, la mala estética y la experiencia en el uso de productos dermatológicos tópicos, son los principales factores causales (Zschocke et al. *Venereol.* 2014 mayo;28 Supl 2:4-9; Tan et al. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012 Oct;9(10): 1263-71; Devaux et al. *Acad Dermatol Venereol.* 2012 mayo;26 Supl 3:61-7). **25**

La tabla a continuación muestra un resumen de varias dimensiones que afectan la adherencia. Especialmente relevantes en este contexto actual son los factores de diseño biofarmacéuticos y cosmeceúticos de la formulación, brevemente 1) eficacia, 2) potencial de efectos adversos locales y sistémicos, 3) tiempo y esfuerzo en uso (todos según lo descrito por la OMS) y 4) la experiencia del consumidor en uso. **30**

Dimensiones de adherencia



Tecnología de administración tópica pasiva de fármacos: Tecnología de gel copotenciador

La tecnología copotenciadora se puede definir como la incorporación de ingredientes funcionales que mejoran el coeficiente de partición y el coeficiente de difusión en una formulación tópica, para aumentar así la permeación de la piel de un agente activo.

5 Las tecnologías más recientes de mejora conjunta de la administración pasiva, que abordan todos los principios incorporados en la Primera Ley de Difusión de Fick, representan el estado actual de la técnica, ya que proporcionan:

- una dosis efectiva de uno o más agentes activos en o cerca de la saturación en la fase residual no volátil, (N-VRP); esa fase permanece después de la evaporación de los volátiles al estado de equilibrio

- inclusión de un potenciador del coeficiente de partición en el N-VRP a una dosis efectiva

10 - inclusión de un potenciador del coeficiente de difusión en el N-VRP a una dosis efectiva, también en o cerca de la saturación en la fase residual no volátil

15 El documento US 8.541.470 describe dicha composición de gel copotenciador para la aplicación tópica de un FAINE (Fármaco Antiinflamatorio No Esteroide), que comprende una solución del FAINE en un sistema portador que comprende un alcohol polihídrico, un éter de glicol y un éster de un ácido graso superior, donde el sistema portador está presente como una sola fase a temperatura ambiente. El FAINE puede ser diclofenaco como ácido diclofenaco. El alcohol polihídrico puede ser un glicol tal como propilenglicol y el éter de glicol puede ser un éter de dietilenglicol tal como éter monoetílico de dietilenglicol. El éster de ácido graso superior es en general miristato de isopropilo.

20 Las formulaciones descritas en el documento US 8.541.470 se diseñan a partir de una fase residual monofásica no volátil (N-VRP) que comprende los excipientes copotenciadores del coeficiente de partición activo y funcional (por ejemplo, propilenglicol) y el coeficiente de difusión (por ejemplo, miristato de isopropilo) junto con un codisolvente (éter monoetílico de dietilenglicol). La permeación cutánea del principio activo dependiente de la formulación depende principalmente de:

- la dosis del potenciador del coeficiente de partición

- la dosis y el grado de saturación del activo en la fase residual monofásica no volátil

25 - la dosis y el grado de saturación del potenciador del coeficiente de difusión en la fase residual monofásica no volátil

30 Para completar dichas formulaciones de gel de tipo co-potenciador, se pueden añadir disolventes orgánicos altamente volátiles, tales como etanol y alcohol isopropílico, opcionalmente agua, y un polímero de gelificación a la fase residual no volátil para garantizar la solubilidad de una sola fase, y la macro-viscosidad apropiada para facilitar la aplicación en uso. Al aplicarse a la piel como una película delgada, la evaporación de los disolventes altamente volátiles reforma rápidamente la fisicoquímica esencial de la fase residual monofásica no volátil.

35 Aunque era bien conocido considerar el grado de saturación del activo, el documento US 8.541.470 describe primero la importancia de la dosis y el grado de saturación del potenciador del coeficiente de difusión, en este caso miristato de isopropilo, en la fase residual no volátil. La Figura 1 del documento US 8.541.470 es un diagrama de fase ternario que describe aquellas composiciones de la fase residual monofásica no volátil donde el potenciador del coeficiente de difusión está en saturación. Si el grado de saturación del potenciador del coeficiente de difusión es bajo, se observa una reducción significativa de la permeación del estrato córneo del potenciador del coeficiente de difusión y, por lo tanto, del activo.

40 A pesar de sus beneficios de administración de fármacos, las formulaciones copotenciadoras tales como las descritas en el documento US 8.541.470 están asociadas con una mala fricción y sensación en la piel, estando asociadas con la pegajosidad y el secado de la piel. Se reconoce ampliamente que las preocupaciones estéticas, en particular la mala sensación en la piel, reducen la adherencia a un procedimiento de tratamiento médico que implica la aplicación de una formulación tópica. Los pacientes informan constantemente la preferencia por las cremas sobre los geles o ungüentos. Los sistemas potenciadores formulados como cremas emolientes parecerían abordar todos los factores relacionados con la formulación que impulsan la mala adherencia. Sin embargo, la adición del tensioactivo y los excipientes de crema en fase oleosa emoliente tiende a afectar el rendimiento de un sistema copotenciador incluido, lo que conduce a una mala permeación del activo a través de la barrera cutánea y, por lo tanto, a una mala administración del agente activo al sitio diana. Por lo tanto, una limitación de las tecnologías actuales de gel copotenciador tópico es su incapacidad para incorporar emolientes y, sin embargo, mantener un alto grado de saturación de ingredientes funcionales críticos y, por lo tanto, optimizar la permeación de la piel.

50 Sin limitarse a la teoría, planteamos la hipótesis de que esto se debía a que la fase oleosa emoliente de la crema tiene efectos perjudiciales sobre el rendimiento del sistema copotenciador. En particular, se podría esperar que los componentes de la fase oleosa emoliente que comprenden elementos estructurales de hidrocarburos solubilicen los excipientes que mejoran el coeficiente de difusión, tales como los que comprenden alcoholes, ácidos o derivados de éster de hidrocarburos C₈-C₂₂. Idealmente, el potenciador del coeficiente de difusión debe estar en o cerca de la

solubilidad saturada en la fase residual no volátil (N-VRP) de la formulación. Se podría esperar que los excipientes emolientes que conducen a un aumento en la solubilidad del potenciador del coeficiente de difusión en la fase oleosa emoliente no volátil residual del vehículo, de modo que el potenciador del coeficiente de difusión se vuelva extremadamente subsaturado, afecten negativamente la partición del potenciador del coeficiente de difusión en la barrera del estrato córneo y reduzcan la permeación cutánea de un activo incorporado en 5-10 veces.

Tecnología de administración tópica pasiva de fármacos: Tecnología de crema de silicona copotenciadora

La patente del Reino Unido GB 2549418B "Topical formulations comprising dimethicone macromers» describe una tecnología de formulación tópica que tiene como objetivo abordar los cuatro factores de adherencia relacionados con el diseño de la formulación. Los tres primeros son factores biofarmacéuticos relacionados en términos generales, respectivamente, con la cantidad de dosis absorbida, la cantidad de dosis aplicada y la tasa de dosis absorbida. Estos requisitos se cumplen mediante el uso de un sistema copotenciador que comprende potenciadores de coeficientes de partición y difusión.

El cuarto factor se cumple dispersando el sistema copotenciador de glicol dentro de una fase continua de elastómero de silicona-fluido de silicona-emoliente de silicona para formar una crema. Tras la aplicación a la piel de las dispersiones de silicona copotenciadoras de glicol, el consumidor experimenta la sensación de piel suave y sedosa de la fase continua fluida de elastómero de silicona-silicona emoliente mixta. La pérdida de siliconas volátiles se produce rápidamente para dar la percepción de absorción en la piel.

Estudios de permeación cutánea in vitro en piel humana muestran que la partición del potenciador del coeficiente de difusión de alcohol C₁₄ en la barrera de la capa córnea de la tecnología de crema de silicona copotenciadora no se ve afectada por la inclusión de emolientes de silicona, como caprilil meticona. La Figura 1, en esta solicitud, muestra la solubilidad de un intervalo, de C₈ a C₂₂ de potenciadores del coeficiente de difusión de alcoholes grasos, ácidos grasos y ésteres grasos en propilenglicol y el emoliente de silicona caprilil meticona. De C₈ a C₁₀, los potenciadores del coeficiente de difusión de ácidos grasos y alcoholes son altamente solubles en propilenglicol y, como tales, mostrarían una permeación insignificante en la barrera cutánea. La Figura 2, en esta solicitud, muestra que solo el ácido C₁₂ y C₁₄ y el alcohol C₁₄ tienen una solubilidad apropiada tanto en propilenglicol como en caprilil meticona y, por esta razón, se prefieren los potenciadores del coeficiente de difusión. La Figura 3, en esta solicitud, muestra la solubilidad de un potenciador del coeficiente de difusión preferido alcohol C₁₄ en un intervalo de ésteres emolientes comunes y el emoliente de silicona, caprilil meticona. La alta solubilidad del alcohol C₁₄ en los ésteres emolientes comunes es muy consistente con la hipótesis de que la partición del alcohol C₁₄ en la barrera del estrato córneo se verá afectada de manera que se reduzca la permeación de la piel de un activo incorporado en 5-10 veces.

La patente del Reino Unido GB 2549418B describe formulaciones de crema tópica con permeación cutánea mejorada que permite la administración eficiente y predecible del activo al sitio diana en la piel. Además, al aplicarse a la piel de la crema emoliente/elastómero de silicona copotenciadora de glicol, el consumidor experimenta la sensación de piel suave y sedosa de la fase continua emoliente fluida mixta de elastómero de silicona-silicona. La pérdida de siliconas volátiles se produce rápidamente para dar la percepción de absorción en la piel. Esta tecnología estética es ampliamente utilizada en cremas para la piel de marca Premium Cosmetic. Sin embargo, en nuestra investigación de consumidores, aunque los consumidores reconocen y aprecian la experiencia de la piel suave y sedosa y la percepción de absorción en la piel a medida que se pierden los volátiles, aún agregan "pero no sé si hace algún bien real".

Aquí describimos, además de la permeación mejorada de la piel y la estética de la Clase Premium, formulaciones que comprenden uno o más activos primarios junto con un sistema auxiliar de restauración de la barrera cutánea que mejora la adherencia del usuario que comprende nicotinamida y polihidroxiácido, para restaurar la piel a su estado saludable natural para dar al usuario una razón para creer en el tratamiento y la motivación para continuar adhiriéndose al régimen de tratamiento primario.

Tanto la nicotinamida, logP O/W-0,38 y los polihidroxiácidos (ácido lactobiónico/gluconolactona logP O/W-4,8) son compuestos hidrófilos y, por lo tanto, tienen poco o ningún potencial para solubilizar, por ejemplo, potenciadores del coeficiente de difusión como el alcohol C₁₄, logP O/W > +4,00. Por la misma razón, ambos se reparten en la fase dispersa de glicol y tienen una solubilidad extremadamente baja en la fase de silicona continua. Ambos tienen un pKa de ~ 3,5 a cuyo pH, por definición, están un 50 % no ionizados, por lo que son más permeables a la piel. Sin embargo, a medida que disminuye el pH, el porcentaje no ionizado aumenta para los polihidroxiácidos, pero disminuye para la nicotinamida. A medida que aumenta el pH, ocurre lo contrario. Como demostraremos en nuestros ejemplos, esto da flexibilidad para optimizar el pH; por ejemplo, dependiendo de la química de los activos primarios. Además, como continuación de nuestro concepto de formulación de N-VRP, podemos, opcionalmente, utilizar tecnología de tampón volátil para lograr un pH diferente, optimizado individualmente, en el paquete y en la fase de equilibrio, como se describe en el documento US 10.028.927. El documento WO 2016/139471 A1 analiza la baja funcionalidad de las tecnologías copotenciadoras de la piel (combinaciones de potenciadores de la permeación de la piel con coeficiente de partición (PC) y coeficiente de difusión (DC)) cuando se formulan en una base de crema. Describe que la fase oleosa de hidrocarburo emoliente de la crema solubilizó el potenciador de DC para reducir significativamente su partición en su diana, la capa córnea. Se realizaron estudios sobre la solubilidad de una amplia gama de ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos en emolientes de silicona, tales como caprilil meticona y propilenglicol (potenciador de PC), lo que condujo a la selección de alcoholes C₁₂ y C₁₄ y ácido C₁₂ (potenciadores de DC),

preferiblemente propilenglicol (potenciador de PC) y alquil meticonas tales como caprill meticona como una combinación preferida para restaurar la funcionalidad.

5 A la luz de los problemas discutidos anteriormente, se han realizado varias propuestas, pero sigue existiendo la necesidad de una composición mejorada que aborde uno o más de los problemas presentados por las disposiciones de la técnica anterior. A este respecto, la presente invención busca proporcionar una composición que aborde preferiblemente uno o más de los problemas presentados por las disposiciones de la técnica anterior.

Resumen de la Invención

Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona una composición para aplicación tópica que comprende:

- 10 un agente activo primario para el tratamiento tópico de la piel, y
una combinación restauradora de la barrera cutánea que mejora la adherencia del usuario de:
- un 1,0 a un 5 % p/p de nicotinamida
 - un 1,0 a un 5 % p/p de polihidroxiácido
 - 15 un 10 a un 60 % p/p de un potenciador del coeficiente de partición (potenciador PC), que tiene una estructura de la fórmula general: $C_nH_{2n+2}O_2$ donde n representa un número entero de 3 a 5 inclusive,
 - un potenciador del coeficiente de difusión (potenciador de DC) seleccionado del grupo que consiste en un ácido graso de cadena lineal C12 a C14 y un alcohol primario de cadena lineal C14,
 - 20 una primera mezcla de macrómeros de dimeticona que incluye un macrómero de dimeticona y un emoliente de hidrocarbilmethylsiloxano seleccionado de entre el grupo que consiste en un alquilmethylsiloxano, un arilmethylsiloxano y un alquilarilmethylsiloxano, y
 - una segunda mezcla de macrómeros de dimeticona que incluye un compuesto de metil siloxano y un macrómero de dimeticona reticulado;
 - donde la composición comprende menos del 15 % de agua en peso.

Preferiblemente, la composición incluye uno o más agentes activos.

25 La composición de la presente invención tiene una estética asociada con la que se encuentra utilizando tecnologías cosméticas y cosmeceúticas Premium, pero contiene un sistema de administración activo co-potenciador funcional. Además, la combinación de nicotinamida y ácido polihidroxi que restaura la barrera cutánea y mejora la adherencia del usuario devuelve la superficie de la piel a su estado natural y saludable y es percibida por los usuarios con un uso continuo y, por lo tanto, impulsa la adherencia. Por consiguiente, la adherencia del paciente a un procedimiento de tratamiento que
30 implica la aplicación de la composición aumenta aún más, lo que da como resultado un mejor resultado médico.

También se describe en esta solicitud una composición cosmética que comprende cualquiera de las composiciones descritas en esta solicitud y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición como se describe en esta invención para su uso en terapia.

35 También se describe en esta invención un procedimiento para prevenir, reducir la probabilidad, aliviar o tratar una afección médica en el cuerpo humano o animal que comprende la administración tópica en una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición descrita en esta invención.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición tal y como se describe en esta solicitud para su uso en la prevención, alivio o tratamiento de una afección médica del cuerpo humano o animal.

40 La afección médica puede seleccionarse del grupo que consiste en afecciones asociadas con o causadas por uno o más de dolor y/o inflamación, pigmentación, prurito, acné, eccema, psoriasis, rosácea, enfermedades con ampollas en la piel tales como penfigoide ampolloso, erupción del pañal, piel seca, afecciones microbianas que incluyen afecciones fúngicas y/o bacterianas tales como infecciones de la piel que incluyen infecciones por levaduras e infecciones por dermatofitos, infecciones virales de la piel o la mucosa, verrugas, piel seca o envejecida,
45 hipoandrogenismo, afecciones inmunológicas, manchas solares, queratosis actínica, células basales y cánceres de piel de células escamosas y melanoma, alopecia y dermatitis debido a la radioterapia. La afección médica en general se trata mediante aplicación tópica.

También se describe en esta solicitud un procedimiento para formar la composición como se describe en esta solicitud. La composición se aplica en general a la membrana biológica, en particular a la piel del cuerpo humano o animal,
50 incluidas las membranas mucosas del cuerpo humano o animal.

Breve Descripción de los Dibujos

A continuación, se describirá la invención con más detalle con referencia a los dibujos adjuntos donde:

- La Figura 1 muestra la solubilidad de un intervalo, de C8 a C22 de potenciadores del coeficiente de difusión de alcoholes grasos, ácidos grasos y ésteres grasos en propilenglicol y el emoliente de silicona caprilil meticona;
- 5 La Figura 2 muestra que solo el ácido C12 y C14 y el alcohol C14 tienen una solubilidad apropiada tanto en propilenglicol como en caprilil meticona y, por esta razón, se prefieren los potenciadores del coeficiente de difusión;
- La Figura 3 muestra la solubilidad de un potenciador del coeficiente de difusión preferido, alcohol C14, en una gama de ésteres emolientes comunes y el emoliente de silicona, caprilil meticona;
- 10 La Figura 4 muestra la respuesta a la dosis de la síntesis de ceramida a NAM agregada a queratinocitos humanos in vitro (Figura 4a) y la respuesta a la dosis de la inhibición de PARP-1 a NAM in vitro (Figura 4b);
- La Figura 5 muestra datos sobre el flujo en estado estacionario logrado (n=6) de 8 a 24 horas después del tiempo de retraso;
- La Figura 6 muestra los resultados de un cuestionario que exploró la experiencia de los sujetos en el uso de una crema; propiedades cosméticas, facilidad de aplicación, eficacia y tolerancia;
- 15 La Figura 7 muestra los materiales utilizados; y
- La Figura 8 muestra la estructura química y la estabilidad de la nicotinamida (Figura 8a) y el resultado del almacenamiento a 40C durante 6 meses (Figura 8b).

Descripción Detallada de la Invención

20 Se apreciará que los aspectos, realizaciones y características preferidas de la invención se han descrito en esta invención de una manera que permite que la especificación se escriba de una manera clara y concisa. Sin embargo, a menos que las circunstancias dicten claramente lo contrario, los aspectos, realizaciones y características preferidas se pueden combinar o separar de diversas maneras según la invención. Por lo tanto, preferiblemente, la invención proporciona un dispositivo que tiene características de una combinación de dos o más, tres o más, o cuatro o más de los aspectos descritos en esta solicitud. En una realización preferida de la invención, un dispositivo según la invención comprende todos los aspectos de la invención.

25 Dentro del contexto de esta memoria descriptiva, la palabra "alrededor de" significa más o menos el 20 %, más preferiblemente más o menos el 10 %, incluso más preferiblemente más o menos el 5 %, lo más preferiblemente más o menos el 2 %.

30 Dentro del contexto de esta memoria descriptiva, la palabra "sustancialmente" significa preferiblemente al menos el 90 %, más preferiblemente el 95 %, incluso más preferiblemente el 98 %, lo más preferiblemente el 99 %.

Dentro del contexto de esta memoria descriptiva, la palabra "comprende" significa "incluye, entre otras cosas" y no debe interpretarse como "consiste solo en".

Dentro del contexto de esta memoria descriptiva, el término "agente activo" significa una molécula que tiene actividad farmacéutica. El término incluye compuestos farmacéuticamente activos.

35 Por una cantidad "eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad de una o más sustancias activas que, dentro del alcance del buen criterio médico, es suficiente para proporcionar un efecto deseado sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación riesgo/beneficio razonable.

40 Todos los valores numéricos proporcionados incorporan preferiblemente un 10 % en peso menos y un 10 % en peso más que el valor numérico proporcionado.

Un coeficiente de partición es la relación de cantidades de una sustancia en una mezcla de dos fases inmiscibles en equilibrio. El coeficiente de partición se puede calcular según la siguiente expresión:

$$K_{\text{partición}} = [X_{(\text{fase 1})}] / [X_{(\text{fase 2})}]$$

45 Donde K es el coeficiente de partición, X es la sustancia, $X_{(\text{fase 1})}$ es la cantidad de sustancia en la primera fase y $X_{(\text{fase 2})}$ es la cantidad de sustancia en la segunda fase.

Como se emplea en esta memoria, un potenciador del coeficiente de partición (PC) aumenta el coeficiente de partición de un agente activo entre la fase residual no volátil de la composición y la capa de barrera del estrato córneo de la

piel, mejorando así la penetración del agente activo en el sitio diana en o debajo de la piel.

Como se emplea en esta memoria, un potenciador del coeficiente de difusión (DC) aumenta el coeficiente de difusión de un agente activo dentro de la capa de barrera del estrato córneo de la piel, mejorando así la penetración del agente activo en el sitio diana en o debajo de la piel.

- 5 El potenciador del coeficiente de partición (PC) y el potenciador del coeficiente de difusión (DC) afectan la penetración del agente activo en el sitio diana en o debajo de la piel según lo definido por la Primera Ley de Difusión de Fick

$$F = C_v * PC * DC/h$$

- 10 donde F es el flujo, la masa de agente que penetra en el estrato córneo por unidad de tiempo por unidad de área, C_v es la concentración de activo en solución en la fase residual no volátil, PC se refiere al efecto potenciador del coeficiente de partición, DC se refiere al efecto potenciador del coeficiente de difusión y h es el espesor de la barrera del estrato córneo.

Preferiblemente, la forma modificada de la Primera Ley de Difusión de Fick se utiliza en el diseño de la composición:

$$F \approx DS_v * sat_{sol} SC * DC/h$$

- 15 donde F es el flujo, la masa de agente que penetra en el estrato córneo por unidad de tiempo por unidad de área, D_{S_v} es el grado de saturación del activo en solución en la fase residual no volátil, sat_{sol} SC es la solubilidad saturada del activo en el estrato córneo (afectada por el potenciador del coeficiente de partición), DC se refiere al efecto del potenciador del coeficiente de difusión y h es el espesor de la barrera del estrato córneo.

- 20 Para el objeto de la presente invención; por el término altamente volátil se describen líquidos tales como fluido de silicona Dow Corning® Q7-9180 (0,65 cSt, hexametildisiloxano y 1,0 cSt, octametiltrisiloxano), etanol, alcohol isopropílico y agua que tienen semividas de evaporación a temperatura de la piel de menos de 5 minutos, por el término volátil se describen líquidos tales como ciclopentasiloxano (D5) que tienen semividas de evaporación a temperatura de la piel de aproximadamente 1 hora y por el término no volátil se describen líquidos tales como caprilil meticona y polidimetilsiloxanos (fluidos de silicona Dow Corning Q7-9120) que tienen semividas de evaporación a temperatura de la piel de aproximadamente 6-24 horas. Las composiciones de la presente invención están destinadas a su aplicación una o dos veces al día.

- 25 El término "fase residual no volátil" describe la composición de la composición que queda después de la evaporación de disolventes volátiles como el fluido de silicona Dow Corning® Q7-9180 (0,65 cSt y 1,0 cSt), etanol, alcohol isopropílico y agua y, por lo tanto, en general comprende el agente activo, potenciador de PC, potenciador de DC y materiales elastoméricos de peso molecular medio y alto. Como se emplea en esta memoria, las siliconas nominalmente volátiles ST ciclometicona 5-NF y alquil metil siloxanos tales como caprilil meticona se consideran relativamente medios / no volátiles en el contexto del marco de tiempo de aplicación y absorción tópica.

- 30 El término "carbinol" se usa para referirse a un grupo funcional hidroxilo unido a un átomo de carbono. El átomo de carbono puede estar unido a un átomo de carbono (en particular, un átomo de carbono que forma parte de un grupo hidrocarburo), un átomo que no es carbono que incluye Si, N y O.

- 35 El término "grupo alquilo pequeño" se refiere a un grupo alquilo que tiene una estructura principal de carbono de 1 a 6 átomos de carbono, típicamente de 1 a 4 átomos de carbono.

Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona una composición para aplicación tópica que comprende:

- 40 un agente activo primario para el tratamiento tópico de la piel, y
 una combinación restauradora de la barrera cutánea que mejora la adherencia del usuario de:
 un 1,0 a un 5 % p/p de nicotinamida
 un 1,0 a un 5 % p/p de polihidroxiácido
 un 10 a un 60 % p/p de un potenciador del coeficiente de partición (potenciador PC), que tiene una estructura de la fórmula general: C_nH_{2n+2}O₂ donde n representa un número entero de 3 a 5 inclusive,
 45 un potenciador del coeficiente de difusión (potenciador de DC) seleccionado del grupo que consiste en un ácido graso de cadena lineal C₁₂ a C₁₄ y un alcohol primario de cadena lineal C₁₄,

una primera mezcla de macrómeros de dimeticona que incluye un macrómero de dimeticona y un emoliente de hidrocarbilmethylsiloxano seleccionado de entre el grupo que consiste en un alquilmetilsiloxano, un arilmetilsiloxano y un alquilarilmetilsiloxano, y

5 una segunda mezcla de macrómeros de dimeticona que incluye un compuesto de metil siloxano y un macrómero de dimeticona reticulado;

donde la composición comprende menos del 15 % de agua en peso.

En general, la composición es una crema o suero de dispersión de polioli en silicona.

10 Según una realización, se proporciona una composición adecuada para la aplicación tópica del agente activo, donde la composición comprende el agente activo en un portador, donde el portador comprende un potenciador del coeficiente de partición que comprende un grupo alcohol secundario o primario, un potenciador del coeficiente de difusión seleccionado de entre el grupo que consiste en un ácido graso C₁₂ a C₁₄ y un alcohol C₁₄, una primera mezcla de macrómeros de dimeticona y una segunda mezcla de macrómeros de dimeticona reticulada.

En general, la composición comprende una solución, suspensión o dispersión del agente activo en el vehículo. Preferiblemente, el activo está en solución.

15 La composición de la presente invención logra y mejora la eficacia de la administración activa, promoviendo por sí misma la adherencia. En particular, la composición de la presente invención proporciona una mayor penetración en la piel en comparación con las composiciones conocidas, lo que permite lograr y mantener una alta concentración de agente activo libre terapéutico en el sitio diana. En general, la concentración de agente activo libre en el sitio diana está significativamente por encima de la EC₅₀ (concentración efectiva máxima media). Se maximiza la eficacia de la administración del agente activo al sitio diana, produciendo un régimen de tratamiento eficaz y robusto. Por lo tanto, se pueden tratar afecciones graves o se puede lograr una respuesta clínica más sólida en la población general de pacientes.

20 Además, la adherencia al uso de la composición aumenta debido al fluido de silicona y los emolientes de silicona que mejoran la sensación de la piel y la fricción percibida. Con el uso continuado, el sistema auxiliar de restauración de la barrera cutánea que mejora la adherencia del usuario proporciona una mejora visible en la salud de la piel, una razón para creer, para mantener la adherencia durante períodos de tratamiento largos o intensos

25 El grado de absorción de la mayoría de los activos dermatológicos está en el intervalo del 1 al 5 % de la dosis aplicada sobre la piel normal. En los sitios permeables de la piel, la dosis absorbida aumenta notablemente y se asocia con efectos adversos locales y sistémicos. La composición de la presente invención proporciona una dosificación controlada del agente activo, reduciendo el potencial de efectos adversos, esto también promueve la adherencia. Como la administración del agente activo al sitio diana se optimiza mediante el uso de la composición de la presente invención, la dosis de agente activo contenida en la composición puede reducirse, típicamente al 5-10 % de las dosis actuales. Esto reduce el riesgo y el miedo a los efectos adversos, maximizando la adherencia al procedimiento de tratamiento médico y reduce el desperdicio y el costo asociado de una dosificación excesiva en sistemas de administración de fármacos menos eficaces. Históricamente, esto se ha visto como un problema económico de desperdicio, al que ahora se podría agregar el problema ambiental de la contaminación causada por el lavado y la liberación al medio ambiente del exceso de fármaco. Ante todo, se trata de una cuestión terapéutica importante.

30 La composición de la presente invención es suficientemente eficaz para permitir una dosificación reducida, reduciendo la necesidad de aplicar composiciones conocidas de 2 a 6 veces por día a 1 a 2 veces por día, en general una vez al día. Los tratamientos diarios únicos o los regímenes de tratamiento intermitentes son universalmente apreciados por los pacientes y los consumidores y están respaldados en la ciencia por la formación de depósitos de fármacos dentro de la capa córnea. La composición de la presente invención permite la posibilidad de dichos regímenes de dosificación mientras conserva la eficacia del tratamiento y esto promueve la adherencia.

Se ha encontrado consistentemente que los usuarios prefieren las cremas a las composiciones de gel y ungüento.

45 Los emolientes son los principales componentes estéticos funcionales dentro de las cremas que en general requieren tensioactivos y coexcipientes de cera para una dispersión efectiva. Los emolientes aportan atributos cosméticos de untabilidad, deslizamiento y suavidad, que impulsan la adherencia. Como se describe, la mayoría de los emolientes contienen elementos estructurales de hidrocarburos, que se podría esperar que afecten negativamente el rendimiento de los excipientes que mejoran el coeficiente de difusión al solubilizarlos dentro de la fase no volátil residual del vehículo.

La composición comprende en general un activo cosmético, cosmeceútico o farmacéutico.

50 Típicamente, la composición comprende un potenciador del coeficiente de partición seleccionado del grupo que consiste en la fórmula general C_nH_{2n+2}O₂ donde n= 3-5 inclusive.

Típicamente, la composición comprende un compuesto emoliente de hidrocarbilo metilsiloxano seleccionado del grupo que consiste en caprilil meticona, lauril meticona, estearil meticona y caprilil trimeticona; adecuadamente, el emoliente de hidrocarbilo metilsiloxano es caprilil meticona.

La composición también puede incluir un disolvente altamente volátil seleccionado del grupo que consiste en hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano, etanol, alcohol isopropílico y agua.

Emoliente de Hidrocarbilo Metil Siloxano

5 Una limitación de las tecnologías co-potenciadoras actuales es su incapacidad para incorporar emolientes y, sin embargo, mantener un alto grado de saturación del activo y también un alto grado de saturación del potenciador del coeficiente de difusión, por lo tanto, en general para garantizar una penetración en la piel optimizada. Se ha encontrado sorprendentemente que las emulsiones de poliol en silicona proporcionan una matriz estructural para la incorporación de excipientes químicamente diversos. En particular, los inventores han identificado la clase química de excipientes emolientes de hidrocarbilo metilsiloxano como de particular interés debido a su compatibilidad con aceites de silicona.

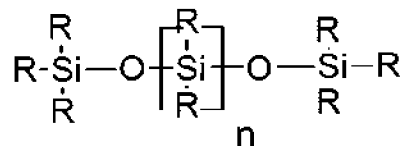
10 La composición de la presente invención incluye un emoliente de hidrocarbilmethylsiloxano opcionalmente sustituido. Los emolientes para su uso en la composición de la presente invención contienen elementos estructurales de estructura principal de hidrocarburo y metil siloxano. La estructura principal de metil siloxano aporta una sensación adicional ligera, suave, sedosa y pulverulenta para mejorar aún más la estética de la composición resultante. La estructura principal de metil siloxano puede estar en forma de un compuesto de siloxano de cadena lineal, ramificada o cíclica. La porción hidrocarbilo del compuesto emoliente puede ser saturada o insaturada y puede incluir alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, carbocíclico, por ejemplo, grupos heterocíclico, arilo y heteroarilo. La porción de hidrocarbilo del compuesto emoliente puede ser de cadena lineal o ramificada y puede estar sustituida o no sustituida.

20 Según una realización, uno o más átomos de carbono o silicio del grupo hidrocarbilmethylsiloxano pueden estar sustituidos independientemente con uno o más del grupo que consiste en un grupo hidrocarbilo pequeño, típicamente un grupo alquilo pequeño (adecuadamente de 1 a 6 átomos de carbono), un grupo cicloalquilo, alcoxi C_{1 a 6}, halógeno, trifluorometilo, ciano, tío, amino, nitro, oxo e hidroxilo.

Típicamente, el grupo hidrocarbilo metil siloxano está sustituido con uno o más grupos alquilo pequeños, grupos halógeno y/o grupos hidroxilo; en general, uno o más grupos alquilo pequeños.

En general, el grupo hidrocarbilmethylsiloxano no está sustituido.

25 El hidrocarbilo metil siloxano en general tiene la estructura que se muestra a continuación.

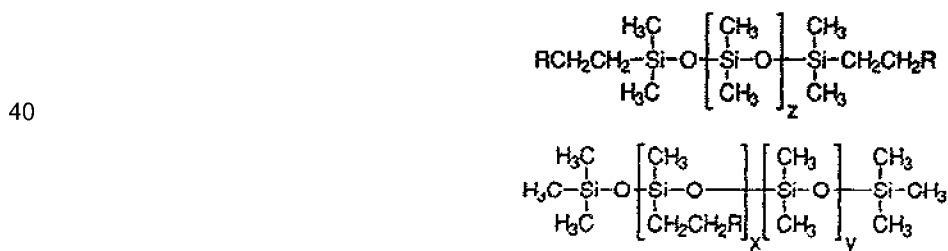


Donde cada grupo R representa independientemente un grupo hidrocarbilo o hidrógeno, al menos un grupo R representa metilo y al menos un grupo R representa un grupo hidrocarbilo.

30 En general, de 1 a 3 grupos R representan independientemente un grupo hidrocarbilo que comprende 2 o más átomos de carbono, típicamente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene una estructura principal de carbono de dos o más, un grupo arilo y un grupo alquilo unido a un grupo arilo. Típicamente, cada grupo alquilo es un grupo alquilo pequeño. Adecuadamente, 1 o 2 grupos R representan independientemente un grupo hidrocarbilo que comprende 2 o más átomos de carbono.

35 Típicamente, cada grupo R representa metilo o un grupo hidrocarbilo que comprende 2 o más átomos de carbono. Adecuadamente, cada grupo R representa metilo, un grupo alquilo que tiene una estructura principal de carbono de dos o más, un grupo arilo o un grupo alquilo unido a un grupo arilo. Típicamente, el, o cada grupo alquilo es un grupo alquilo pequeño.

Según una realización, el hidrocarbilmethylsiloxano se refiere a compuestos que tienen la estructura que se muestra a continuación



Donde R representa un grupo hidrocarbilo, en general un grupo alquilo o arilo.

Se puede hacer mención particular de alquil metil siloxanos, aril metil siloxanos y alquil aril metil siloxanos. Según una

realización, el emoliente es un alquilmetilsiloxano o un alquilarilmetilsiloxano. Emolientes adecuados incluyen cetil dimeticona, estearil dimeticona, fenil dimeticona, caprilil meticona (disponible, por ejemplo, de Dow Corning como TI-2021 AMS), miristil meticona, estearil meticona y lauril meticona (disponible, por ejemplo, de Siltec), caprilil trimeticona (disponible, por ejemplo, de Clariant) y decametilciclopentasiloxano.

5 La química dominante y el estado de la materia de cualquier hidrocarbilmtilsiloxano (incluidos alquilmetilsiloxano y alquilarilmetilsiloxano) se pueden estimar a partir de la relación de hidrocarburo a metilsiloxano y de la longitud de cadena del hidrocarburo. Por lo tanto, los principios de selección de alquil y alquil aril metil siloxanos apropiados son entendidos por los expertos en la técnica. En general se prefieren como emolientes alquil metil siloxano y alquil aril metil siloxano que son líquidos, en virtud del menor porcentaje de hidrocarburo y la menor longitud de cadena de hidrocarburo. Dichos alquil metil siloxanos líquidos incluyen caprilil meticona, lauril meticona, estearil meticona y caprilil trimeticona.

10 Típicamente, el compuesto de hidrocarbilmtilsiloxano tiene un peso molecular promedio en número de menos de 1000, adecuadamente menos de 800, en general menos de 500. Según una realización, el compuesto de hidrocarbilmtilsiloxano tiene un peso molecular promedio en número de 100 a 700, en general de 200 a 400.

15 Se pueden realizar estudios sobre la solubilidad de los activos y los potenciadores del coeficiente de difusión funcional (DC) para seleccionar los emolientes de hidrocarbilmtilsiloxano adecuados para su uso en la presente invención. La composición de la presente invención comprende más de un compuesto que contiene metil siloxano, en particular más de un hidrocarbilmtilsiloxano, típicamente más de un compuesto de alquil-, aril- o aril alquil-metil siloxano (que en general tiene un peso molecular promedio en número de menos de 1000).

En general, el hidrocarbilmtilsiloxano consiste en o comprende caprililmeticona.

20 Adecuadamente, la composición incluye uno o más compuestos de ciclometicona tales como ciclopentasiloxano, en particular decametilciclopentasiloxano.

25 La solubilidad saturada de los corticosteroides típicos propionato de fluticasona (FP) y furoato de mometasona (MF) en una gama de siliconas líquidas adecuadas para su uso en la presente invención, incluyendo el emoliente de alquil metilsiloxano caprilil meticona, es apropiadamente baja. Por lo tanto, incluso a dosis activas muy reducidas, se puede lograr un alto grado de saturación del activo en la fase residual no volátil en presencia de un emoliente.

Excipientes que Mejoran el Coeficiente de Difusión

30 Como se describió anteriormente, los excipientes que mejoran el coeficiente de difusión (potenciadores de DC) comúnmente comprenden derivados de alcohol, ácido o éster de hidrocarburos C₈-C₂₂. Las Figuras 1 a 3 muestran la solubilidad de derivados de alcohol, ácido y éster C₈-C₂₂ saturados de cadena lineal en caprilil meticona, el potenciador del coeficiente de partición propilenglicol, ésteres emolientes a base de hidrocarburos y 5-NF (decametilciclopentacíclooxano, fluido de silicona) a 23-25 °C.

35 En la serie de ácidos y alcoholes, Figura 1, a medida que la longitud de la cadena de carbono aumenta más allá de C₁₆, la solubilidad en caprilil meticona disminuye a menos de 0,1 % p/p a C₁₈-C₂₂, de modo que estas longitudes de cadena de carbono más altas pueden considerarse inadecuadas para su uso como potenciador de DC en la composición de la presente invención debido a las restricciones de baja solubilidad-disolución. Por el contrario, los ácidos y alcoholes de menor longitud de cadena de carbono, como los alcoholes C₈ y C₁₀ y los ácidos C₈ y C₁₀, pueden considerarse demasiado solubles en hidrocarbilmtilsiloxanos, incluida la caprilil meticona, de modo que su rendimiento como excipientes potenciadores del coeficiente de difusión se vería afectado negativamente. De manera similar, los ésteres de isopropilo de cadena media (por ejemplo, C₁₄-C₁₆) son demasiado solubles en hidrocarbilmtilsiloxanos tales como caprilil meticona para permitir el rendimiento como potenciadores de DC. Para ambas clases de potenciador de DC, se requeriría que hasta el 50 % del potenciador de DC estuviera en o cerca de la saturación en la fase residual no volátil. Por el contrario, los ácidos C₁₂-C₁₄ y el alcohol C₁₄ tienen una solubilidad apropiada en caprilil meticona.

La Figura 3 muestra que el alcohol C₁₄ tiene una solubilidad apropiada en un intervalo de hidrocarbilmtilsiloxanos y también en 5-NF (decametilciclopentacíclooxano).

45 La Figura 1 muestra que la solubilidad de los ácidos grasos C₈-C₁₀ de cadena corta y los alcoholes grasos C₈-C₁₂ de cadena corta en el potenciador del coeficiente de partición (PC) propilenglicol puede considerarse demasiado alta, de modo que el rendimiento de dichos alcoholes y ácidos grasos como potenciadores de DC se vería afectado adversamente. Por el contrario, la solubilidad a partir de C₁₆-C₂₂ es demasiado baja para permitir un rendimiento adecuado. Solo los ácidos C₁₂-C₁₄ y el alcohol C₁₄ tienen una solubilidad apropiada en propilenglicol.

50 Como se muestra en detalle, la Figura 2 muestra que solo los ácidos C₁₂-C₁₄ y el alcohol C₁₄ tienen una solubilidad total apropiada en propilenglicol y caprilil meticona.

55 La Figura 3 muestra la solubilidad de un potenciador del coeficiente de difusión preferido alcohol C₁₄ en un intervalo de ésteres emolientes comunes y el emoliente de silicona, caprilil meticona. La alta solubilidad del alcohol C₁₄ en los ésteres emolientes comunes es muy consistente con la hipótesis de que la partición del alcohol C₁₄ en la barrera del estrato córneo se verá afectada de manera que se reduzca la permeación de la piel de un activo incorporado en 5-10 veces.

- 5 Como ejemplo del diseño esquemático de un sistema copotenciador simple que comprende propilenglicol y, por ejemplo, un potenciador del coeficiente de difusión de alcohol C₁₄ con caprilil meticona, primero podríamos considerar que la concentración de propilenglicol y caprilil meticona en la composición final (que de otro modo consistiría en no disolventes) es del 25 % de cada uno. Sobre esta base, la cantidad total de alcohol C₁₄ para saturar ambas fases sería 2,44 %/4 + 2,30 %/4 = 1,185 %, aproximadamente 1,2 %. Con base en la experiencia, se requieren concentraciones de potenciador del coeficiente de difusión alrededor del intervalo del 1-5 % p/p, por lo tanto, en el intervalo óptimo para los potenciadores del coeficiente de difusión seleccionados.
- 10 Los potenciadores de DC para su uso en la composición descrita en esta solicitud se seleccionan en general del grupo que consiste en ácidos C₁₂-C₁₆ y alcoholes C₁₂-C₁₄, típicamente ácidos grasos de cadena lineal C₁₂-C₁₄ y alcoholes primarios de cadena lineal C₁₄. Este grupo seleccionado de compuestos es adecuadamente soluble tanto en el hidrocarbilmethylsiloxano como en el potenciador del coeficiente de partición, lo que permite una fuerte mejora del coeficiente de difusión y una administración epidérmica eficiente del agente activo
- 15 Los ácidos grasos para su uso en la composición descrita en esta solicitud tienen una estructura principal de carbono de 12 a 16 átomos de carbono, preferiblemente de 12 a 14 átomos de carbono. Los alcoholes para su uso en la composición descrita en esta solicitud tienen una estructura principal de carbono de 12 a 14 átomos de carbono, en general 14 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los ácidos grasos/alcoholes pueden comprender sustituyentes de la estructura principal de carbono que pueden incluir átomos de carbono adicionales. En particular, los ácidos grasos/alcoholes pueden comprender sustituyentes hidrocarbilo que incluyen de 1 a 3 átomos de carbono.
- 20 En general, los ácidos grasos/alcoholes para su uso en la composición de la presente invención no están sustituidos.
- El potenciador de DC es en general un ácido graso C₁₂-C₁₆ opcionalmente sustituido que puede estar saturado o insaturado. En general, los ácidos grasos/alcoholes para su uso en la composición de la presente invención son saturados.
- Típicamente, el potenciador de DC es un ácido graso saturado que tiene una estructura principal de carbono de 12 a 14 átomos de carbono.
- 25 Según una realización, el ácido graso/alcohol es insaturado y los dos átomos de carbono en la estructura principal de carbono adyacentes al/a cada doble enlace pueden estar en una configuración cis o trans, en general en una configuración trans.
- Alternativamente, el potenciador de DC puede ser un alcohol C₁₄ opcionalmente sustituido que puede estar saturado o insaturado. En general, el potenciador de DC es un alcohol primario de cadena lineal.
- 30 En general, el potenciador de DC es un alcohol saturado que tiene una estructura principal de carbono de 12 a 14 átomos de carbono, en general 14 átomos de carbono. Según una realización, el potenciador de DC de ácido o alcohol puede estar sustituido. Uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos independientemente con uno o más grupos hidrocarbilo C₁ a C₆, en general un grupo alquilo C₁ a C₄.
- 35 Los ácidos C₁₂-C₁₆ sustituidos adecuados y los alcoholes C₁₂-C₁₄ se pueden identificar fácilmente por sus solubilidades combinadas en el hidrocarbilo metil siloxano y el potenciador del coeficiente de partición.
- Según una realización, el potenciador de DC se selecciona de entre el grupo que consiste en ácidos grasos de cadena lineal C₁₂-C₁₄ y alcoholes C₁₂-C₁₄; en particular, el grupo que consiste en ácidos grasos de cadena lineal C₁₂-C₁₄ y alcoholes primarios de cadena lineal C₁₄.
- En general, el potenciador de DC se selecciona del grupo que consiste en ácido láurico, ácido mirístico y alcohol mirístico.
- 40 La cantidad de potenciador de DC requerida depende de los otros componentes de la composición, en particular, como se describe, la identidad y las cantidades del emoliente de hidrocarbilo siloxano utilizado y el potenciador de PC utilizado.
- En general, la composición de la presente invención comprende menos de alrededor del 10 % p/p de potenciador de DC, típicamente menos de alrededor del 5 % p/p de potenciador de DC, adecuadamente menos de alrededor del 4 % p/p de potenciador de DC. La composición comprende adecuadamente al menos alrededor del 0,5 % p/p de potenciador de DC, típicamente al menos alrededor del 0,7 % p/p de potenciador de DC, en general al menos alrededor del 1 % p/p de potenciador de DC.
- 45 Según una realización, la composición comprende menos del 10 % p/p de potenciador de DC, en general del 1 al 4 % p/p, típicamente menos del 2 % p/p, adecuadamente del 0,5 al 2 % p/p de potenciador de DC.
- Excipientes que Mejoran el Coeficiente de Partición*
- 50 La inclusión de un potenciador del coeficiente de partición (potenciador de PC) aumenta la solubilidad del agente activo en la barrera del estrato córneo y, por lo tanto, aumenta la penetración en la piel.
- La composición descrita en esta solicitud comprende al menos un potenciador de PC, en particular al menos un

potenciador de PC terminado en OH. En general, el potenciador de PC es un alcohol primario o secundario, en particular un compuesto de diol o poliol. En particular, el potenciador de PC tiene una estructura de fórmula general: $C_nH_{2n+2}O_2$ donde n representa un número entero de 3 a 6 inclusive.

5 Típicamente, el potenciador de PC tiene un peso molecular promedio en número de 1500 o menos, típicamente 750 o menos, adecuadamente 150 o menos.

Típicamente, el potenciador de PC es por nombre común y nombres IUPAC, propilenglicol, *propano-1,2-diol*, $n=3$; butilenglicol, *butano-1,3-diol*, $n=4$; o pentilenglicol, *pentano 1,5-diol*, $n=5$.

En general, el potenciador del coeficiente de partición es propilenglicol.

10 En general, un segundo potenciador/codisolvente de PC mutuamente miscible está presente en la composición para modular el grado de saturación del activo en la fase residual. Esto puede tomar la forma de un diol, triol, alcohol, éter-alcohol o alquil pirrolidona. DFioles adecuados son de fórmula general $C_nH_{2n+2}O_2$ donde $n > 6$. Alcoholes adecuados son de fórmula general $C_nH_{2n+2}O$, donde $n = 2-3$ inclusive. Éter-alcoholes enumerados en INCI adecuados son de fórmula general $C_nH_{2n+2}O_3$, por ejemplo: dipropilenglicol, $C_6H_{14}O_3$, Transcutol (éter monoetílico de dietilenglicol), $C_6H_{14}O_3$, butoxidiglicol, $C_8H_{16}O_3$; dietilenglicol, $C_4H_{10}O_3$; dimetoxidiglicol, $C_6H_{14}O_3$ y metoxidiglicol, $C_5H_{12}O_3$. ÉRteres-alcoholes enumerados en INCI adecuados adicionales son de la fórmula general $C_nH_{2n+2}O_2$, por ejemplo: butoxietanol, $C_6H_{14}O_2$; etoxietanol, $C_4H_{10}O_2$; etil hexanodiol, $C_8H_{18}O_2$, metoxietanol, $C_3H_8O_2$ y metoxiisopropanol, $C_4H_{10}O_2$. Una alquilpirrolidona adecuada es N-metilpirrolidona. Un triol adecuado es el glicerol.

20 La cantidad de potenciador de PC requerida depende del grado de potenciación de la penetración en la piel requerido y de los otros componentes de la composición, en particular la identidad y las cantidades del emoliente de hidrocarbilo silicona utilizado y el potenciador de DC utilizado.

25 En general, la composición descrita en esta solicitud comprende menos de alrededor del 70 % p/p de potenciador de PC, adecuadamente menos de alrededor del 50 % p/p de potenciador de PC, típicamente menos de alrededor del 40 % p/p de potenciador de PC, más adecuadamente menos de alrededor del 30 % p/p de potenciador de PC. La composición comprende adecuadamente al menos alrededor del 10 % p/p de potenciador de PC, típicamente al menos alrededor del 20 % p/p de potenciador de PC.

Según una realización, la composición incluye del 10 al 60 % p/p de potenciador de PC.

Primera Mezcla de Macrómero de Dimeticona

La primera mezcla de macrómeros de dimeticona incluye un macrómero de dimeticona y un emoliente de hidrocarbilo metil siloxano seleccionado del grupo que consiste en un alquil metil siloxano, un aril metil siloxano y un alquil aril metil siloxano.

30 La primera mezcla de macrómeros de dimeticona en general incluye un tensioactivo macrómero de poliglicol dimeticona.

La primera mezcla de macrómero de dimeticona típicamente incluye un tensioactivo de macrómero de poliglicol dimeticona que tiene un peso molecular promedio en número de más de 1000 (típicamente más de 2000) y un emoliente de hidrocarbilo metil siloxano (en general un alquil metil siloxano) que tiene un peso molecular promedio en número de menos de 500.

35 La primera mezcla de macrómeros de dimeticona puede incluir del 5 al 30 % p/p de tensioactivo macrómero de poliglicol dimeticona; en general, del 10 al 20 % p/p; típicamente, del 12 al 19 % p/p.

40 En general, el tensioactivo macrómero de poliglicol dimeticona comprende una o más porciones de polialquilsiloxano (en general una o más porciones de dimetilsiloxano) y una o más porciones de oxipropileno u oxietileno. Adecuadamente, el macrómero de dimeticona puede comprender uno o más copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno.

En particular, la primera mezcla de tensioactivos de macrómero de poliglicol dimeticona incluye un macrómero de poliglicol dimeticona reticulado con un compuesto de óxido de polialquilenos (en general un compuesto de polietilenglicol, un compuesto de polipropilenglicol o un copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno).

45 La primera mezcla de macrómero de dimeticona puede incluir un tensioactivo de macrómero de poliglicol dimeticona seleccionado del grupo que consiste en polímero cruzado de PEG dimeticona PPG y polímero cruzado de PEG dimeticona bis-isoalquil PPG.

En general, el macrómero de dimeticona comprende uno o más grupos carbinol terminales.

50 El macrómero de dimeticona puede tener la estructura de un copolímero de bloque terminado en dihidroxi oxietileno - dimetilsiloxano - oxietileno; oxipropileno - dimetilsiloxano - oxipropileno o caprolactona - dimetilsiloxano - caprolactona de diferentes pesos moleculares que contienen diferentes % en peso de unidades sin siloxano. Opcionalmente, dichos copolímeros de bloque pueden incluir grupos oxialquilenos colgantes. Típicamente, el copolímero de bloques puede estar reticulado.

El macrómero de dimeticona puede tener un contenido de no siloxano de 20 a 70 % en peso.

El peso molecular promedio en número del, o cada macrómero de dimeticona es en general 800 o más, adecuadamente 1000 o más, típicamente 1000 a 10000, adecuadamente 2000 a 7000.

5 Según una realización, cuanto mayor sea el peso molecular promedio en número del macrómero de dimeticona, mayor será el contenido en porcentaje en peso sin siloxano.

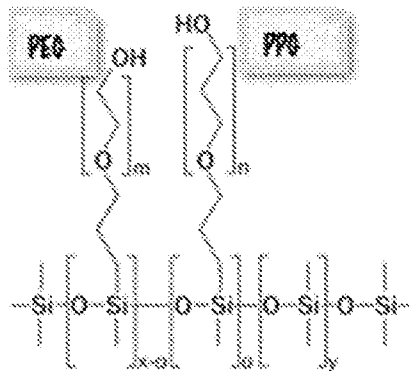
El macrómero de dimeticona puede estar en forma de un grupo de unión central que contiene dimeticona, unido a dos a cinco grupos polioxialquileo, en general dos a cinco grupos polioxialquileo terminados en OH. En general, el macrómero de dimeticona comprende tres, cuatro o cinco grupos polioxialquileo.

10 En general, los grupos polioxialquileo son polímeros y/o copolímeros de óxido de etileno y/u óxido de propileno. Los grupos polioxialquileo pueden comprender grupos hidroxilo primarios o secundarios o una mezcla de los mismos.

Según una realización, el macrómero de dimeticona comprende una estructura principal de dimeticona con uno o más grupos polioxialquileo colgantes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupos oxietileno, grupos oxipropileno y copolímeros de oxietileno y oxipropileno. En general, los grupos polioxialquileo colgantes incluyen de 5 a 50 unidades de repetición, adecuadamente de 10 a 30 unidades de repetición, típicamente de 15 a 20 unidades de repetición.

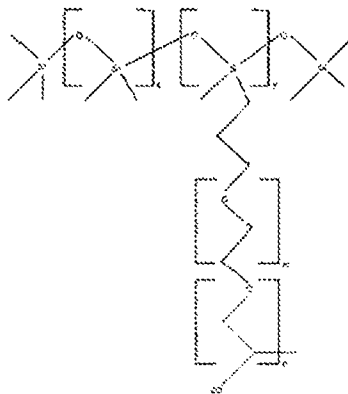
15 Típicamente, el tensioactivo macrómero de dimeticona comprende una estructura principal de dimeticona con uno o más grupos oxietileno colgantes y uno o más grupos oxipropileno colgantes.

Por ejemplo, el macrómero de dimeticona puede tener la estructura general a continuación del polímero colgante PEG/PPG-18/18 Dimeticona donde m y n representan independientemente un número entero de 10 a 30, adecuadamente 18.



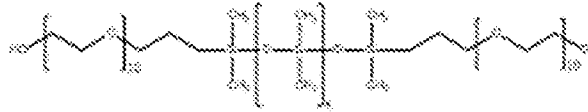
20 De manera alternativa o adicional, el macrómero de dimeticona puede comprender una estructura principal de dimeticona con uno o más copolímeros de bloques colgantes de oxietileno y oxipropileno. Por ejemplo, el macrómero de dimeticona puede tener la estructura general a continuación donde m y n representan independientemente un número entero de 10 a 30, adecuadamente donde m = 20 y n = 15. Dichos macrómeros están disponibles comercialmente con la marca registrada Silsoft ® SF1540.

25



Alternativa o adicionalmente, el macrómero de dimeticona puede comprender una estructura principal de dimeticona con uno o más bloques de extremo de oxietileno, en general uno o más bloques de extremo de PEG, típicamente dos

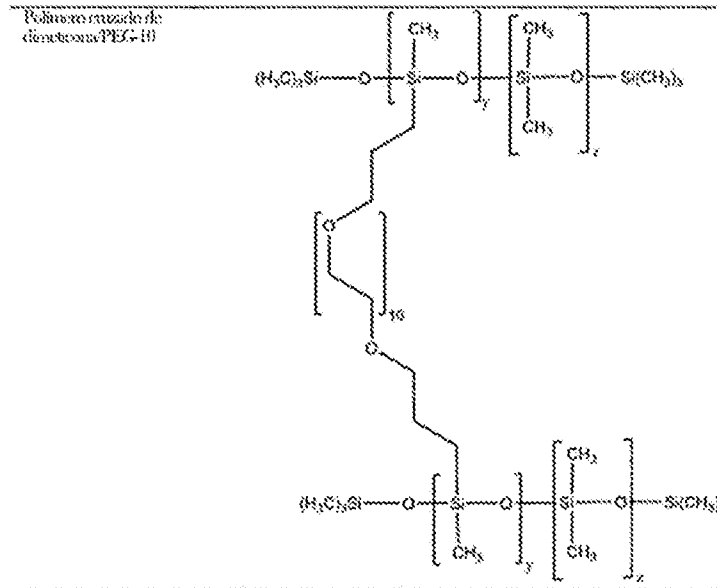
bloques de extremo de PEG. Por ejemplo, la estructura de un copolímero de bloque de extremo, bis-PEG-10 Dimeticona se muestra a continuación.



5 Ventajosamente, el macrómero de dimeticona está reticulado. En particular, una primera estructura principal de dimeticona se reticula con una segunda estructura principal de dimeticona a través de uno o más grupos de reticulación, por ejemplo, grupos hidrocarbilo sustituidos o no sustituidos, en particular, grupos alquileo sustituidos o no sustituidos. En particular, los grupos de reticulación pueden seleccionarse del grupo que consiste en grupos alquileo no sustituidos y grupos oxialquileo, en particular uno o más grupos oxietileno o uno o más grupos oxipropileno. En general, el grupo de reticulación de oxialquileo incluye de 5 a 50 grupos de repetición. El macrómero de dimeticona también puede incluir uno o más grupos oxialquileo colgantes que no reticulan las estructuras principales de dimeticona.

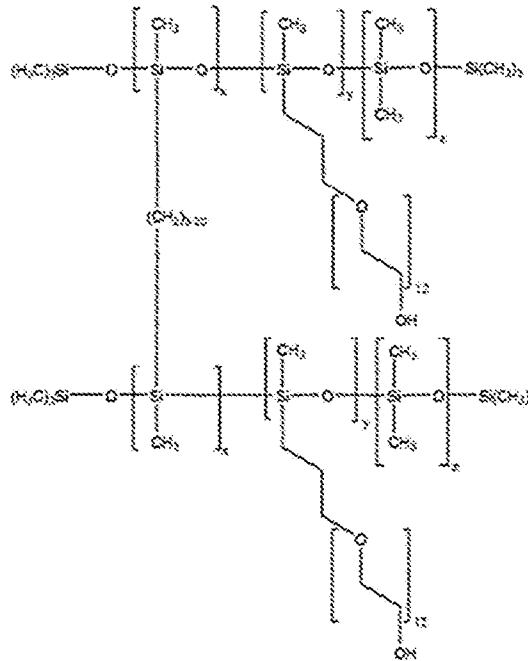
10

El polímero reticulado de dimeticona PEG-10 es un ejemplo de un macrómero de dimeticona reticulado con polietilenglicol.



15 El polímero reticulado de PEG-12 dimeticona es un ejemplo de un emulsionante de copolímero reticulado de hidrocarburo dieno con grupos de polietilenglicol colgantes.

Polímero reticulado de PEG-12 dimeticona



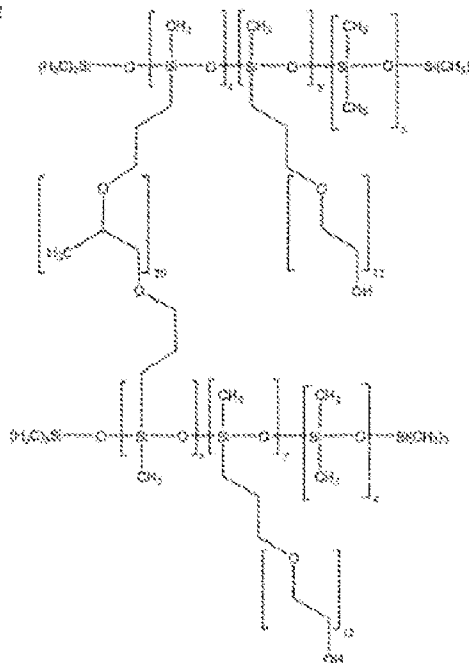
5 Según una realización, el copolímero de dimeticona comprende una primera estructura principal de dimeticona que incluye al menos un grupo colgante que comprende oxialquileno (en particular, un grupo oxipropileno u oxietileno), reticulado con una segunda estructura principal de dimeticona que incluye al menos un grupo colgante que comprende oxialquileno (en particular, un grupo oxipropileno u oxietileno), donde el grupo de reticulación comprende un grupo oxialquileno (en particular, un grupo oxipropileno u oxietileno). El grupo oxialquileno repetitivo puede estar unido a la estructura principal de dimeticona, o a cada una de ellas, a través de un grupo hidrocarbilo sustituido o no sustituido, en particular un grupo alquilo sustituido o no sustituido (en general un grupo alquilo C₁₋₄).

10 En general, el o los grupos colgantes son un grupo oxietileno, que típicamente incluye de 5 a 50 grupos de repetición, en general de 10 a 15 grupos de repetición.

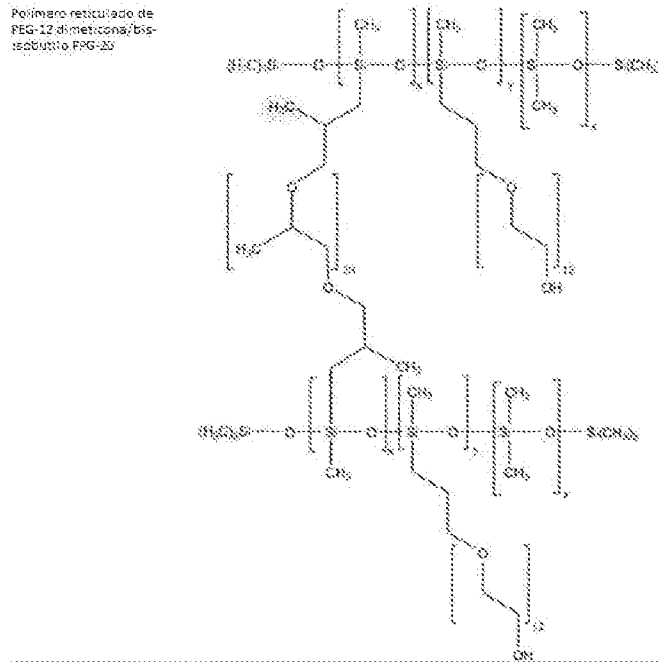
Típicamente, el grupo de reticulación es un grupo oxipropileno, que incluye típicamente de 5 a 50 grupos de repetición, en general de 15 a 30 grupos de repetición.

El polímero reticulado de PEG-12 dimeticona PPG 20 es un ejemplo de un poliéter de silicona adecuado para su uso como macrómero de dimeticona, con un reticulado de polipropilenglicol y polietilenglicol colgante.

Polímero reticulado PEG-12 dimeticona PPG 20



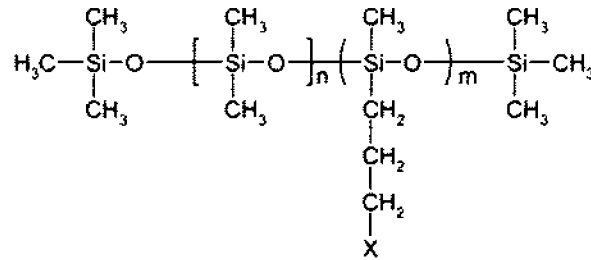
Un ejemplo adicional de un poliéter de silicona reticulado adecuado se proporciona a continuación:



Estos polímeros reticulados de dimeticona colgantes de PEG-12 reticulados con PPG son particularmente útiles para estabilizar propilenglicol en emulsiones no acuosas de aceite de silicona que contienen ácido C₁₂-C₁₄ disuelto y excipientes funcionales de alcohol C₁₂.

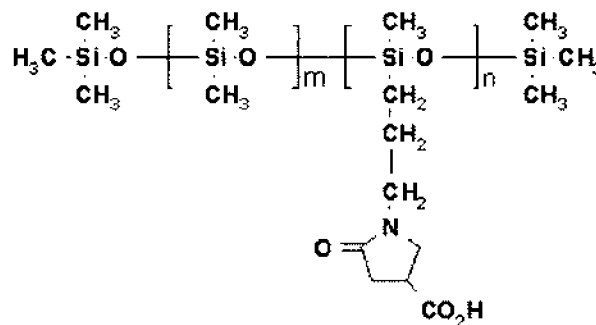
5

Alternativa o adicionalmente, el macrómero de dimeticona puede comprender una estructura principal de dimeticona con una cadena colgante iónica de la estructura general que se muestra a continuación, donde X puede ser un grupo funcional de amina hidrófila, aminoácido cuaternario o ácido.



Se prefiere especialmente el macrómero de dimeticona funcionalizado con ácido carboxílico de pirrolidona con nombre INCI PCA dimeticona. Este macrómero de dimeticona iónico, especialmente en combinación con polímeros reticulados de dimeticona colgantes de PEG-12 reticulados con PPG es particularmente útil para estabilizar propilenglicol en emulsiones no acuosas de aceite de silicona que contienen excipientes funcionales de ácido C₁₂-C₁₄ y alcohol C₁₂ disueltos.

10



15

Según una realización, la composición de la presente invención comprende más de un macrómero de dimeticona, en general más de un compuesto de polialquilsiloxano diol o tensioactivo de macrómero de dimeticona iónico.

En general, el o los macrómeros de dimeticona se dispersan, disuelven o suspenden en el o los compuestos de hidrocarbilo metil siloxano o viceversa.

5 En particular, los macrómeros de dimeticona, o uno de ellos, pueden dispersarse, disolverse o suspenderse en un alquilmetilsiloxano tal como caprilmética, laurilmética, estearilmética o capriltrimeticona.

Alternativa o adicionalmente, el o uno de los macrómeros de dimeticona puede dispersarse, disolverse o suspenderse en un compuesto de metil siloxano, tal como una ciclometicona tal como decametilciclopentasiloxano.

10 Según una realización, la composición de la presente invención comprende más de un compuesto que contiene siloxano, en particular uno o más compuestos de alquil, aril y/o alquil arilmetil siloxano (que en general tienen un peso molecular promedio en número de menos de 1000) y uno o más macrómeros de dimeticona (que típicamente tienen un peso molecular promedio en número de más de 1000, adecuadamente más de 2000), en general más de un compuesto de polialquilsiloxano diol.

15 En general, la composición comprende una mezcla de uno o más compuestos de alquil y/o alquil aril metil siloxano (que en general tienen un peso molecular promedio en número de menos de 1000) y uno o más macrómeros de dimeticona que tienen un peso molecular promedio en número de más de 1000, donde la mezcla comprende del 50 al 95 % p/p de compuestos de alquil y/o alquil aril metil siloxano que tienen un peso molecular promedio en número de menos de 1000, y del 5 al 50 % p/p de tensioactivo macrómero de dimeticona.

20 Según una realización, se proporciona una composición que comprende un compuesto de hidrocarbilmétilsiloxano, un compuesto de alquilsiloxano (en general un compuesto de metilsiloxano, en particular un compuesto de ciclometicona) y dos macrómeros de polialquilsiloxano.

25 La composición de la presente invención puede comprender uno o más compuestos de alquil, aril o alquil arilmetil siloxano, típicamente seleccionados del grupo que consiste en caprilmética, laurilmética, estearilmética, capriltrimeticona y decametilciclopentasiloxano; y uno o más macrómeros de dimeticona, que en general comprenden una o más porciones de polialquilsiloxano (en general una o más porciones de dimetilsiloxano) y una o más porciones de oxipropileno u oxietileno. Típicamente, el macrómero de dimeticona comprende uno o más copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno.

30 Según una realización, la composición de la presente invención comprende un alquilmetilsiloxano y/o un arilalquilmetilsiloxano que tiene un peso molecular promedio en número de 800 o menos y un macrómero de dimeticona reticulado que tiene un peso molecular promedio en número de más de 1000, comprendiendo dicho macrómero de dimeticona uno o más copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno.

En general, la viscosidad de la mezcla de compuesto de hidrocarbilmétilsiloxano y macrómero de dimeticona es mayor que 200.000 cSt, típicamente 250.000, a 1.000.000 cSt.

35 La primera mezcla de macrómero de dimeticona puede comprender una mezcla de caprilmética y un polímero reticulado de polietilenglicol dimeticona/polipropilenglicol. Composiciones adecuadas están disponibles en Dow Corning ® con el nombre INCI de caprilmética PEG-12 dimeticona/polímero cruzado PPG-20 (mezcla de hidroelastómero EL-7040).

40 La composición de la presente invención puede comprender una mezcla de un alquil metil siloxano (que en general tiene un peso molecular promedio en número de menos de 1000, típicamente menos de 400) y un compuesto de polialquilsiloxano diol.

Segunda Mezcla de Macrómero de Dimeticona

La composición de la presente invención comprende una segunda mezcla de macrómeros de dimeticona que incluye un compuesto de metil siloxano y un macrómero de dimeticona reticulado.

45 La composición de la presente invención puede comprender una mezcla de un compuesto de alquil siloxano que en general tiene un peso molecular promedio en número de menos de 1000 (típicamente un compuesto de ciclometicona, en particular un compuesto de alquil ciclometicona) y un macrómero de dimeticona que tiene un peso molecular promedio en número de más de 1000, típicamente un polialquilsiloxano diol reticulado. Composiciones adecuadas están disponibles en Dow Corning ® bajo el nombre comercial ST Elastomer 10.

Primera y Segunda Mezclas de Macrómeros de Dimeticona

50 Según una realización, la composición de la presente invención puede comprender una primera mezcla de macrómero de dimeticona que incluye un compuesto de hidrocarbilo metil siloxano (en general una alquil o alquil aril siloxano) y un macrómero de poliglicol dimeticona, típicamente un compuesto de polialquilsiloxano diol reticulado; y una segunda mezcla de macrómero de dimeticona que incluye un compuesto de metil siloxano (en particular un compuesto de metil

ciclometicona) y un macrómero de dimeticona, típicamente un compuesto de polialquilsiloxano diol reticulado.

Según una realización, la composición de la presente invención comprende 50 % p/p de hidrocarbilo metil siloxano, típicamente 10 a 40 % p/p de hidrocarbilo metil siloxano, adecuadamente 20 a 30 % p/p de hidrocarbilo metil siloxano.

5 Según una realización, la composición comprende menos del 40 % p/p de cualquier compuesto que contenga alquilo siloxano, en general el 20 % p/p o menos, adecuadamente el 20 % p/p o menos.

La composición de la presente invención puede comprender 30 % p/p o menos de macrómero de dimeticona, en particular compuesto de polialquilsiloxano diol reticulado.

10 Según una realización, la composición de la presente invención comprende 30 % p/p de hidrocarbilo metil siloxano con un peso molecular promedio en número de 1000 o menos, en general uno o más compuestos de alquilo o alquilo arilo metil siloxano; típicamente 20 % p/p o menos; adecuadamente 10 % p/p o menos.

Según una realización, la composición de la presente invención comprende 30 % p/p de tensioactivo macrómero de dimeticona sin gusanos que tiene un peso molecular promedio en número de más de 1000, en general más de 2000; típicamente 20 % p/p o menos; adecuadamente 10 % p/p o menos.

15 Según una realización, la segunda mezcla de macrómeros de dimeticona incluye un compuesto de metil siloxano que tiene un peso molecular promedio en número de menos de 1000 y un macrómero de polialquilsiloxano diol dimeticona reticulado que tiene un peso molecular promedio en número de más de 1000, en general de más de 2000.

En particular, la segunda mezcla de macrómero de dimeticona puede incluir del 5 al 30 % p/p de macrómero de dimeticona reticulado; en general, del 10 al 20 % p/p; típicamente, del 12 al 19 % p/p.

20 La composición puede comprender del 5 al 45 % p/p de una segunda mezcla de macrómeros de dimeticona, típicamente del 10 al 40 % p/p, en general del 20 al 30 % p/p.

En general, el primer y segundo macrómeros de dimeticona se mezclan en una relación de 3:1 a 0,6:1, idealmente 1,5:1.

25 El primer compuesto de polialquilsiloxano diol reticulado puede estar en forma de una mezcla que comprende un alquilo o alquilo arilo metil siloxano y un macrómero de dimeticona, el segundo polialquilsiloxano diol reticulado puede estar en forma de una mezcla que comprende un compuesto de alquilo siloxano, tal como un compuesto de alquilo ciclometicona y un macrómero de dimeticona.

Según una realización, el primer compuesto de polialquilsiloxano diol reticulado puede ser un polímero cruzado de PEG dimeticona/ PPG tal como el comercializado bajo el nombre comercial Dow Corning EL-7040 Hydro Elastomer Blend que comprende 17,5-19,50 % de polímero cruzado de PEG-12 dimeticona/ PPG-20.

30 Típicamente, la segunda mezcla de macrómeros de dimeticona comprende un polímero reticulado de dimeticona hinchado en un fluido de silicona tal como, por ejemplo, ciclopentasiloxano, tales mezclas de macrómeros de dimeticona tienden a impartir una suavidad seca y una sensación no grasa a la piel. Al espesar la fase continua de agua en silicona o poliol en emulsiones de silicona, mejoran la estabilidad física y ayudan a reducir la formación de crema y la separación de fases. El segundo compuesto de polialquilsiloxano diol reticulado puede estar en forma de una mezcla de ciclopentasiloxano y polímero reticulado de dimeticona tal como el comercializado con el nombre comercial elastómero Dow Corning ST 10 comprende 12,5 % de elastómero de silicona de alto peso molecular en dodecetilciclopentasiloxano.

Sistema auxiliar de restauración de la barrera cutánea que mejora la adherencia del usuario y que comprende nicotinamida y polihidroxiácido

Niacinamida y la Piel, Usos Cosméticos.

40 El uso de nicotinamida (NAM) en dermatología cosmética y medicinal, mediante administración tópica u oral, se remonta a casi 50 años y ha sido bien documentado en varias revisiones importantes.

45 En su mayoría, NAM se usa por vía tópica y con fines cosméticos. NAM, in vitro en queratinocitos humanos cultivados a concentraciones tan bajas como 1-10 μM (75 %-100 % de la respuesta máxima, 1-10 $\mu\text{Mol L}^{-1}$; (mM)), e in vivo por vía tópica en el hombre, aumenta muy significativamente la biosíntesis de ceramidas y otros lípidos del estrato córneo hasta 5 veces para aumentar la función de barrera de la piel. Figura 4a en esta invención, de Tanno O et al. (British Journal of Dermatology 2000; 143:524-531) muestra la respuesta a la dosis de la síntesis de ceramida a NAM añadida a queratinocitos humanos in vitro.

50 Según esto, Soma Y et al. (Int J Dermatol. 2005 Mar;44(3): 197-202) encontraron que la crema cosmética NAM al 2 % era un humectante más eficaz que la vaselina estándar en un grupo de 28 pacientes con dermatitis atópica. Del mismo modo, Draelos ZD et al. (J Cosmet Laser Ther. 2006 jun;8(2):96-101) informaron que una crema hidratante facial que contiene 2 % de NAM mejoró la barrera de la piel en sujetos con rosácea en un estudio no controlado por tratamiento. Además, Kawada A et al. (J Dermatol. 2008 oct;35(10):637-42) demostraron efectos antiarrugas faciales de un

cosmético que contiene 4 % de NAM en comparación con un control con placebo. Por último, en su extensa revisión, Wohlrab y Kreft (Skin Pharmacol Physiol. 2014;27(6):311 -5) concluyen que los efectos antipruríticos de NAM se basan principalmente en efectos protectores/restauradores de barrera.

Polihidroxiácidos y la piel, Usos cosméticos

5 Los polihidroxiácidos, (PHA) como se tipifica por el ácido lactobiónico y la gluconolactona, son hidratantes de la piel y compuestos antienvjecimiento muy eficaces (Grimes et al., Cutis. 2004 feb;73(2 Suppl):3-13) y logran estos efectos sin irritación significativa de la piel (Tasic-Kostov et al., J Cosmet Dermatol. 2019;18(6): 1705-1710).

10 El mecanismo fundamental es la acidificación profunda en el estrato córneo (SC), por ejemplo, para inhibir la actividad de la serina proteasa. Hachem JP et al. (La acidificación aguda de los dominios de la membrana del estrato córneo utilizando ácidos polihidroxiácidos mejora el procesamiento de lípidos e inhibe la degradación de los comedosomas. J Invest Dermatol. febrero de 2010; 130(2):500-10) se aplicó PHA al 10 % (ácido lactobiónico) a la piel de flanco murino y fue capaz de disminuir el pH en todas las profundidades SC en 0,5-1,0 unidades de pH. En el documento GB 2562270A pudimos demostrar que el 5 % de PHA (ácido lactobiónico) en una crema sin silicona copotenciadora de propilenglicol/alcohol miristílico (alcohol C₁₄) fue capaz de disminuir el pH SC humano in vivo hasta en 1,5 unidades de pH. Concluimos que el PHA al 5 % es óptimo para la inhibición de la actividad de la serina proteasa, que ocurre en el intervalo de pH 3-4 en el estrato córneo humano.

El aumento de la actividad de la serina proteasa del estrato córneo conduce a la *degradación* de las enzimas críticas de procesamiento de lípidos, lo que inhibe la síntesis de lípidos esenciales del estrato córneo y también reduce la integridad/cohesión del estrato córneo debido a los efectos sobre la unión del corneodesmosoma entre las células.

20 Estos efectos son totalmente complementarios con los de NAM, que trabaja para *aumentar* la síntesis de ceramida/lípidos esenciales. La naturaleza nos enseña que se necesitan bucles de retroalimentación positivos y negativos para mantener cualquier sistema bajo control y que, en crisis; por ejemplo, en el brote cutáneo, el estado normal puede restaurarse aumentando los bucles de retroalimentación positivos y disminuyendo los negativos.

Potencial Terapéutico de la (Administración de Dosis Altas de) Niacinamida (NAM) Tópica en Dermatología

25 A principios de 2017, Limeway Pharma Design (LPD) realizó una búsqueda bibliográfica sobre el potencial terapéutico dermatológico de NAM incorporado en la tecnología de copotenciadores de crema de glicol en silicona de la plataforma LPD. La cadena (niacinamida O nicotinamida) Y (piel O dermatología O blanqueamiento O melasma O ultravioleta O actínico O melanoma O eczema O psoriasis) se introdujo en PubMed y dio 1.787 resultados de los cuales 101 se consideraron relevantes y a continuación se introdujeron en la base de datos "nicotinamida".

30 *Efectos biológicos de (Dosis Alta, 7,5-10 %) Niacinamida (NAM) Tópica en Dermatología*

35 NAM es el único sustrato para la enzima de reparación de ADN poli (ADP) ribosa polimerasa (PARP-1) y a una concentración de 50µM inhibe PARP-1 en un 66 % (Park J, Photochem Photobiol. 2010; 86(4):942-948). La Figura 4b, en esta solicitud, de Park J, 2010, muestra la respuesta a la dosis de la inhibición de PARP-1 a NAM in vitro. Se predice que se requerirán concentraciones de NAM de 50-100 µM para una inhibición significativa de PARP-1, por lo tanto, de al menos 5-10 veces el intervalo de concentración de 1-10 µmol L⁻¹ (µM) asociado con el aumento en la biosíntesis de ceramidas y otros lípidos del estrato córneo para aumentar la función de barrera de la piel y restaurar la piel sana.

40 La inhibición de NAM de PARP-1 controla la transcripción mediada por NFκB y, por lo tanto, es importante para la expresión de moléculas de adhesión y mediadores proinflamatorios tales como IL-12, TNF-α, IL-1 y óxido nítrico (Wohlrab y Kreft, Skin Pharmacol Physiol. 2014;27(6): 311-5). Ting L et al. (Signal Transduct Target Therap. 2017; 2:17023) en su revisión de la señalización en la inflamación, enumeran IL-1, IL-2, 1L-6, 1L-8, 1L-12 y TNF alfa como citoquinas proinflamatorias importantes controladas por NFκB. Ungerstedt JS. et al. (Clin Exp Immunol. 2003;131(1):48-52) informan que NAM es un potente inhibidor de citocinas proinflamatorias que incluyen IL-1 beta, IL-6, IL-8 y TNF alfa, aunque en su modelo inducido por endotoxinas se requirieron concentraciones de NAM de 2000 µM NAM para efectos significativos.

45 Hwang y Song (Cell Mol Life Sci. 2017;74(18): 3347-3362) informan que la concentración de IC₅₀ para la inhibición de NAM de SIRT1 está en el intervalo de 50-180 µM. SIRT1 es un miembro de la familia de las sirtuínas, cuya inhibición conduce a la inhibición de las vías de señalización del estrés oxidativo MAPK, NF-κB y STAT3, la regulación negativa de factores inflamatorios, la supresión de la inflamación y la hiperproliferación de queratinocitos y la inhibición de la angiogénesis.

50 Hakosaki et al. (Br J Dermatol. 2002; 147(1): 20-3; Exp Dermatol. 2005; 14(7): 498-508) informaron el efecto de NAM sobre la reducción de la pigmentación cutánea y la supresión de la transferencia de melanosomas de melanocitos a queratinocitos in vitro en cocultivos. 1,0 mmolL⁻¹ (1mM) de NAM inhibió la inhibición de la transferencia de melanosomas en un 35-68 % en el modelo de cocultivo (Hakosaki et al. Br J Dermatol. 2002). Hakosaki et al. (Exp Dermatol. 2005), utilizando un modelo de cocultivo similar, encontró que NAM a 10 µM inhibió la transferencia de melanosomas de los melanocitos a los queratinocitos, pero solo en un 14 % después de 3 días de tratamiento. Existe una expectativa razonable de que el aumento de las concentraciones de NAM en la piel a > 50µM daría como resultado

una mayor eficacia para reducir la pigmentación de la piel.

Por lo tanto, se podría esperar que NAM tenga diferentes efectos farmacológicos/terapéuticos sobre la piel dependiendo de la dosis administrada a la piel.

5 Como ha sido descrito por Tanno et al. (British Journal of Dermatology. 2000; 143: 524-531) NAM in vitro y en concentraciones tan bajas como 1-10 μM (75 %-100 % de la respuesta máxima, 1-10 $\mu\text{Mol L}^{-1}$; (μM)) aumenta muy significativamente la biosíntesis de ceramidas y otros lípidos del estrato córneo hasta 5 veces para aumentar la función de barrera de la piel. Según esto, Draeos ZD et al. (J Cosmet Laser Ther. 2006 jun;8(2):96-101) informaron que una crema hidratante facial que contiene 2 % de NAM mejoró significativamente la barrera de la piel en sujetos con rosácea en un estudio no controlado por tratamiento.

10 Sin embargo, a dosis más altas de NAM administrado, las vías PARP-1 y SIRT1 y la transferencia de melanosomas se inhiben, lo que conduce a la regulación negativa general de la biología relacionada y, por lo tanto, con potencial para un potencial farmacológico no descrito anteriormente. Esta dependencia de la dosis de la farmacología provocada no es una idea nueva; Paracelus (1493-1541) "todas las cosas son veneno y no sin veneno; solo la dosis hace que una cosa no sea veneno".

15 Como ejemplo del mundo real, la aspirina (ácido acetil salicílico) se usa en dosis orales de <100 mg /día en la prevención de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. En el alivio temporal del dolor leve debido a dolor de cabeza, artritis, dolor muscular o dolor de muelas, se utilizan dosis diarias de 1.200 a 2.600 mg de aspirina. Muchos productos químicos tienen diferentes actividades terapéuticas potenciales, por lo tanto, son diferentes fármacos, dependiendo de la dosis administrada.

20 Debido a que el modelado farmacocinético predijo que las concentraciones de fármaco libre de NAM en la piel de 50 μM podrían lograrse después de la aplicación tópica de 7,5 %-10 % de NAM en una crema de silicona con co-potenciador de glicol (Zhang Y et al. Pharmaceutics. 2019;11:668-681) revisamos adicionalmente el potencial terapéutico dermatológico tópico de NAM en dosis alta.

Potencial Terapéutico de Altas Dosis de Niacinamida Tópica en Dermatología; Indicaciones

25 *Crema Tópica de Nicotinamida (NAM) para su uso en el cáncer de piel inducido por UV*

De particular interés científico son las publicaciones del grupo de investigación dirigido por la profesora Diona Damian, del Departamento de Dermatología de la Universidad de Sydney, Nueva Gales del Sur, sobre el potencial de la NAM oral y tópica para ser quimioprotectora contra el cáncer de piel.

Quimioprevención de cánceres de piel con NAM

30 En 2008 Damian et al. (J Invest Dermatol. 2008;128(2):447-54) mostraron que la NAM tópica al 5 % evitaba la inmunosupresión inducida por radiación UV en voluntarios sanos y propusieron que se agregara NAM a los protectores solares y las lociones para después del sol para mejorar la protección contra la inmunosupresión y los cánceres de piel.

35 Moloney-Damian et al. (Br J Dermatol 2010;162(5): 1138-9) realizaron un estudio controlado con vehículo sobre el uso de gel de NAM al 1 % para prevenir la queratosis actínica (AK) en pacientes propensos a AK. Las AK se redujeron significativamente a los 3 meses, pero no a los 6 meses y los autores concluyen que una mayor concentración de NAM o el uso de un vehículo tópico diferente (administración de NAM más eficiente) puede haber conducido a un aumento de la eficacia. Según esta conclusión, Surjana-Damian et al. informaron que la dosis oral alta de NAM redujo significativamente las queratosis actínicas en un ensayo controlado con placebo aleatorizado doble ciego de fase II. (J. Invest. Dermatol. 2012;132:1497-1500).

40 En 2015, Chen-Damian et al. publicaron "A Phase 3 Randomised Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention" (ONTRAC) (N. Engl J Med 2015; 373(17): 161-26), informando que la NAM oral era segura y eficaz para reducir las tasas de nuevos cánceres de piel humana no melanoma (cánceres de células basales (BCC) y de células escamosas (SCC)) y queratosis actínicas (AK).

45 En un análisis adicional de muestras de tejido de ONTRAC, Malesu A et al. (Photochem PhotobiolSci Feb 2020; 19(2): 171-179), informaron sobre melanomas que surgen tanto en el grupo NAM como en el grupo placebo. Los linfocitos CD4+ y CD8+ peritumorales e infiltrantes de tumores aumentaron de manera estadísticamente significativa en los melanomas que surgieron con el tratamiento con NAM en comparación con los que surgieron con el placebo. Los autores concluyen que, debido a la actividad quimiopreventiva de NAM contra los cánceres de queratinocitos, sus efectos potenciadores de la reparación del ADN en los melanocitos y ahora su posible potenciación de los linfocitos infiltrantes de tumores, están indicados los ensayos clínicos sobre el uso de nicotinamida para la quimioprevención del melanoma. De estos estudios se puede concluir que la nicotinamida tiene el potencial de ayudar a prevenir AK, BCC, SCC y melanoma, particularmente cuando se usa con protectores solares de amplio espectro.

50 Es importante destacar que Malesu et al. (Photochem Photobiol Sci Feb 2020; 19(2): 171-179) confirman nuestro análisis farmacocinético de 2017 de que se lograron NAM en plasma de fármaco libre (y, por lo tanto, en estado

estacionario también en tejidos cutáneos viables) de aproximadamente 50-80µM en el estudio de dosificación oral de ONTRAC. Estas predicciones respaldan un mecanismo de acción PARP-1/SIRT1 para NAM en la prevención de cánceres de piel.

5 Otro ensayo clínico piloto canadiense (NCT03769285); "Nicotinamide Chemoprevention for Keratinocyte Carcinoma in Solid Organ Transplant Recipients: A Pilot, Placebo-controlled, Randomized Trial" debía completarse en diciembre de 2020.

Tratamiento de cánceres de piel con dosis altas de NAM

10 Drago et al. (Dept. Dermatology, Genoa, Italy, Eur J Dermatol 2017; 27(4): 382-385) estudiaron la eficacia de la nicotinamida oral en dosis altas como tratamiento para las AK en receptores de trasplantes. Después de seis meses de tratamiento con nicotinamida, las AK habían disminuido significativamente de tamaño en 18/19 pacientes (88 %). Entre estos 18 pacientes, siete pacientes (42 %) habían mostrado una regresión clínica completa y ningún paciente desarrolló nuevas AK. Por el contrario, entre los controles, el 91 % mostró un aumento en el tamaño de AK y/o desarrolló nuevas AK. Siete AK preexistentes progresaron a carcinoma de células escamosas. Dragos et al. concluyeron que la nicotinamida parece ser eficaz tanto para prevenir como para tratar las AK.

15 Una revisión reciente "The Role of Nicotinamide in Cancer Chemoprevention and Therapy" (Biomolecules. Nikas, IP et al. 2020 marzo;10(3):477-497) se centra en los cánceres de piel, incluidos todos los estudios sobre quimioprotección descritos anteriormente. Los autores concluyen que, en contraste con su papel en la quimiopreención, hay poca evidencia sobre la eficacia clínica de NAM como tratamiento quimioterapéutico. Solo se cita un único ensayo clínico de fase 1 sobre linfoma. Sin embargo, NAM inhibe SIRT1 y PARP1 y las vías oncogénicas KRAS/AKT en la piel. Debido a los efectos consecuentes esperados sobre el mimetismo vasculogénico, la metástasis, la invasión y la proliferación, Nikas, IP et al. incluyeron el tratamiento del melanoma existente con NAM en futuras direcciones que merecen investigación clínica. Chen A (Chin J Cancer. 2011 jul;30(7):463-471) informa sobre el desarrollo clínico de inhibidores de PARP-1 para tratar el melanoma existente.

20 Debido al vínculo entre la presencia de AK y el potencial para un mayor desarrollo en NMSC, especialmente BCC, y el efecto de NAM para tratar la AK existente (Drago et al. (Dept Dermatology, Génova, Italia, Eur J Dermatol 2017;27(4):382-385) es tentador especular que NAM puede ser eficaz para tratar CCB y CCE existentes. Nikas, IP et al. advierten que la inhibición de SIRT1 por NAM podría suprimir el metabolismo, cuya desregulación es potencialmente oncogénica, mientras que la supresión de PARP1 podría resultar en daño genético acumulado a largo plazo. Por lo tanto, esta especulación parece no solo desacertada sino potencialmente peligrosa; al menos actualmente.

25 Actualmente no existen datos clínicos sobre el uso de NAM en el tratamiento del NMSC y una búsqueda en la base de datos estadounidense ClinicalTrials.gov indica que actualmente no se planean tales estudios para proporcionar esta evidencia. Creemos que actualmente no hay datos suficientes para concluir que NAM será eficaz para tratar BCC y SCC existentes.

30 *Crema Tópica de Nicotinamida (NAM) para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas/inflamatorias de la piel*

35 *Crema Tópica de Nicotinamida (NAM) para su uso en el tratamiento de la psoriasis*

40 La influyente revisión de Namazi MR (Nicotinamide: a potential add to the anti-psoriatic weaponry. FASEB J. 2003;17(11):1377-9) describe en primer lugar el potencial antipsoriásico (oral) de la nicotinamida como inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) que, a través de la mejora de la transcripción mediada por kappa B nuclear, desempeña un papel fundamental en la expresión de citocinas inflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión y mediadores inflamatorios. Es comprensible que no haya discusión sobre las concentraciones cutáneas de NAM necesarias para inhibir PARP-1. Concluimos que se necesita una concentración de producto de 7,5-10,00 % p/p en los sistemas de administración de copotenciadores tópicos funcionales para inhibir significativamente PARP-1 (> 50µM), respectivamente, por lo tanto, para su uso en el tratamiento tópico de la psoriasis.

45 Levine D et al. (J Am Acad Dermatol. 2010;63(5):775-81) realizaron un estudio de 12 semanas en pacientes con psoriasis y no pudieron mostrar ninguna diferencia significativa entre el calcipotriol tópico al 0,05 % y el calcipotriol al 0,05 % con NAM al 1,4 %. Siadat, AH et al. (Adv Biomed R. 2013;2:90) realizó un estudio de 12 semanas en pacientes con psoriasis leve-moderada con calcipotriol tópico al 0,005 % o calcipotriol al 0,005 % con NAM al 4,0 %. Al final de las 12 semanas, la puntuación PASI se redujo numéricamente más con calcipotriol más NAM en comparación con calcipotriol solo (83,6 ± 7,9 % frente a 77,8 ± 9,7 %).

50 Las cremas tópicas de calcipotriol más corticosteroides son un pilar del tratamiento de la psoriasis y hablan de la fidelidad de este concepto terapéutico antiproliferativo + antiinflamatorio (relacionado con NF-kB). Un calcipotriol más una dosis alta de co-potenciador tópico funcional 7,5-10,0 % de crema NAM, por lo tanto, sin corticosteroides, debería avanzar en este concepto terapéutico.

55

Crema Tópica de Nicotinamida (NAM) para su uso en el tratamiento de la dermatitis, afecciones inflamatorias de la piel

Varias revisiones atestiguan la expectativa terapéutica de que la NAM tópica sea eficaz para tratar enfermedades inflamatorias de la piel. Dosis alta oral de 2 g/día (concentración diana en la piel de ~100 µM) de NAM (con antibióticos de -ciclina) (Kolbach DN. et al. BJD. 1995;13(1): 88-90) fue eficaz para lograr la remisión total del penfigoide ampolloso con ampollas potencialmente mortal en 6-8 semanas.

Sin embargo, planteamos la hipótesis de que la relativa ineficacia de NAM tópica en la enfermedad inflamatoria de la piel se debe a la incapacidad de administrar concentraciones suficientes de NAM al sitio diana en la piel. Por ejemplo, el estudio de Grange et al. "Nicotinamide inhibits Propionibacterium acnes-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-κB and MAPK pathways" (Grange et al. Journal of Dermatological Science. 2009;56:106-112) informa que se requiere 5,0ug/ml (~ 40µM) de NAM para inhibir significativamente la producción de ARNm de IL-8 inducida por P. acnes en queratinocitos. Llegamos a la conclusión de que se necesitan concentraciones de producto del 7,5-10,00 % p/p de NAM en sistemas de administración de copotenciadores tópicos funcionales para lograr efectos antiinflamatorios significativos en el tratamiento de afecciones inflamatorias de la piel como el acné, la psoriasis, el eccema, la rosácea y las afecciones cutáneas con ampollas como el penfigoide ampolloso.

Crema Tópica de Nicotinamida (NAM) para su uso en el tratamiento de la dermatitis por radiación

Bowstrom A. et al. (Radiotherapy and Oncology. 2001; 59:257-265) informaron que el furoato de mometasona, crema corticosteroide tópica, fue significativamente más eficaz que la crema emoliente sola en la reducción de la dermatitis por radiación aguda en pacientes con cáncer de mama. Se postuló que un componente clave del modo de acción era la inhibición de IL-6. Yanez et al. (2019;9.-102-19 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46678-8>) utilizaron un modelo de macrófagos inflamatorios inducidos por LPS in vitro para producir altos niveles de TNF-α, IL-6 y VEGF. NAM, a 500 µM, la única dosis estudiada, produjo una reducción del 88 % en IL-6 en comparación con el control no tratado. Concluimos que se necesitan concentraciones de producto de 7,5-10,00 % p/p de NAM en sistemas de administración de copotenciadores tópicos funcionales para lograr efectos antiinflamatorios significativos en el tratamiento de la dermatitis, incluida la dermatitis inducida por radiación.

Crema Tópica de Nicotinamida (NAM) para su uso en el tratamiento de la pigmentación

Hakosaki et al. (Exp Dermatol. 2005; 14(7): 498-508) informaron que NAM a 10 µM inhibió la transferencia de melanosomas de los melanocitos a los queratinocitos, pero solo en un 14 % después de 3 días de tratamiento. También se realizó un estudio clínico en 79 mujeres con pigmentación simétrica. En un diseño de cara dividida, el Grupo 1 (n=1/4 39) utilizó 5 % de NAM en una crema hidratante en un lado de la cara frente a la crema hidratante del vehículo (sin NAM) en el otro lado de la cara y el Grupo 2 (n=1/4 40) utilizó 2 % de crema hidratante NAM frente a la crema hidratante del vehículo. Los autores informaron una reducción dependiente de la dosis en las lesiones hiperpigmentadas. Sin embargo, a las 8 semanas, la diferencia visual entre el 5 % de NAM y su control de cara dividida, aunque estadísticamente significativa, fue solo del 6 %. Concluimos que se necesitan concentraciones de producto de 7,5-10,00 % p/p de NAM en sistemas de administración de copotenciadores tópicos funcionales para lograr efectos antipigmentantes significativos.

*Penetración de NAM a partir de sistemas de administración de copotenciadores tópicos a través de la piel humana in vitro***Permeación in vitro de piel humana al estado estacionario y predicción de concentraciones epidérmicas de NAM libre in vivo: Reparación de barreras.**

La composición de crema descrita en la Tabla 9 ejemplo n.º 46 que contiene 5,0 % de NAM y 5 % de PHA a un pH del producto ~4,60 (pH de equilibrio ~3,86) se sometió a un estudio de permeación de piel humana in vitro de 24 horas. Las muestras de fluido del receptor se analizaron para NAM a las 0, 2, 4, 8, 10 y 24 horas. La Figura 5, en esta solicitud, muestra datos sobre el flujo en estado estacionario logrado (n=6) de 8-24 horas después del tiempo de retraso. Se calculó un valor medio de flujo en estado estacionario, J, (ug/cm²/hora) para la velocidad de entrada en la piel de 2,28 ug/cm²/hora. A partir de esto, se realizó una estimación de la concentración de fármaco libre de NAM lograda en el sitio epidérmico basal. En este estudio, el flujo en estado estacionario y, por lo tanto, por definición, las concentraciones de NAM en el tejido cutáneo en estado estacionario se lograron y se mantuvieron durante al menos 16 horas. Después de la dosificación oral de NAM, se prevé que las concentraciones máximas tanto en plasma como en piel disminuyan con una vida media de aproximadamente 90 minutos (Bongiovanni T et al. Review Proc. Med. Def. Bioscience. 1993;1: Documento de conferencia).

Estimación de las concentraciones de tejido del sitio diana de células basales a partir de datos de permeación cutánea in vitro

C*, la concentración de NAM libre en el sitio diana epidérmico basal se calculó a partir de la ecuación (1).

$$C^* = J/P_D \quad (1)$$

El coeficiente de permeabilidad de NAM en la dermis se estimó utilizando la ecuación (2) donde D_D , el coeficiente de difusión dérmica para NAM libre se estimó a partir de la ecuación (2).

$$D_{DNAM} = -4.15 -(0.655 \times \log MW_{NAM}) \quad (2)$$

5 Al ingresar el peso molecular de NAM de 122,12 en la ecuación (2) se obtiene un valor para D_{DNAM} de $3,04 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$. Se utilizó un valor de $100 \mu\text{M}$ ($0,01 \text{ cm}$) para h_D , el espesor de la dermis superior no perfundida (17) y P_D calculado para ser aproximadamente $1,08 \text{ cm h}^{-1}$. Para mayor claridad de comunicación $(3,04 \times 10^{-6} \times 60 \times 60)/0,01 = 1,08 \text{ cm h}^{-1}$.

Finalmente, de la ecuación (1):

10 C^* , la concentración de NAM libre en el sitio diana epidérmico basal es $= J/P_D = 2,28/1,08 = 2,11 \text{ ug/cm}^3$, que a un peso molecular de NAM de 122,12 es una concentración de $\sim 17,50 \mu\text{M}$. Como hemos descrito anteriormente, Tanno O et al. (British Journal of Dermatology 2000; 143: 524±531) muestran que la respuesta a la dosis in vitro de la síntesis de ceramida es máxima a $\sim 10 \mu\text{M}$ de nicotinamida. Se predice que las cremas, por ejemplo, la Tabla 10, los Ejemplos n.º 49 y 50 que contienen 2,5 % de nicotinamida y 5,0 % de PHA y que usan tampones volátiles de amoníaco líquido
15 y no volátiles de ácido láctico para controlar el pH en el producto y en la piel logran NAM libre en el sitio diana epidérmico basal de $\sim 9 \mu\text{M}$. Se predice que los Ejemplos n.º 49 y n.º 50 tienen un potencial máximo de reparación de la barrera cutánea coordinada de NAM y PHA.

Permeación in vitro de piel humana al estado estacionario y predicción de concentraciones epidérmicas de NAM libre in vivo: Potencial terapéutico mediado por PARP-1/SIRT1 NF-kB.

20 La composición de crema descrita en la Tabla 9 ejemplo n.º 44 y dos variantes que contienen 10,0 % de NAM con un pH de equilibrio $\sim 3,80-4,00$ se sometieron a estudios de permeación de piel humana in vitro de 24 horas usando piel abdominal de tres donantes diferentes. Las muestras de fluido del receptor se analizaron para NAM a las 0, 2, 4, 8, 10 y 24 horas. Se determinó un flujo medio en estado estacionario ($n=18$) J, ($\text{ug/cm}^2/\text{hora}$) para la velocidad de entrada en la piel de $6,64 \text{ ug/cm}^2/\text{hora}$. A partir de esto, la concentración media de fármaco libre de NAM lograda en el sitio epidérmico basal se estimó utilizando la ecuación (1) en $50,40 \mu\text{M}$. Se predice que la composición de crema descrita
25 en el ejemplo n.º 47 de la Tabla 9 que utiliza un ajustador de pH no volátil para lograr un pH de equilibrio $\sim 5,10$, donde el pH NAM está casi totalmente sin ionizar, logrará una concentración epidérmica en la piel de NAM de $\sim 70,00 \mu\text{M}$.

Penetración in vitro de la piel humana del glicol en cremas de silicona

30 Como planteamos la hipótesis en el documento GB 2549418B, la inclusión de un emoliente de silicona como la caprill meticona en un sistema funcional de copotenciador de glicol para formar una crema no afecta negativamente la función copotenciadora. Por ejemplo, los estudios patrocinados sobre una crema de copotenciador de glicol que contiene un 0,1% de agente bloqueador del metabolismo del ácido retinoico lograron una concentración máxima en la piel de 10 veces mayor que las cremas convencionales formuladas por un grupo de formulaciones dermatológicas especializadas.

35 Ng SP. et al. (J Cosmet Dermatol. 2020; 19(10): 2656-2662) compararon las concentraciones cutáneas del inhibidor de plasmina ácido tranexámico para el tratamiento del melasma a partir de una crema comercial al 2 % y una crema copotenciadora con alcohol de glicol- C_{14} al 2 % que también contenía PHA al 5 % y NAM al 4 %. Las concentraciones cutáneas de tranexámico después de la aplicación de la crema copotenciadora estuvieron sólidamente dentro del intervalo de concentración estimado necesario para la eficacia tanto a las 6 como a las 24 horas, mientras que las de la crema comercial estuvieron dentro del intervalo inferior solo a las 24 horas y se redujeron aproximadamente 10 veces.

40 *Crema co-potenciadora de alcohol C_{14} -glicol inhibidor de plasmina al 2% + (5% PHA 4% NAM): Efecto sobre el Melasma (MASI) y la Experiencia del Consumidor*

Se realizó un estudio inédito controlado por un dermatólogo-investigador en 22 sujetos, con edades comprendidas entre 42-60 años, durante 12 semanas utilizando la composición estudiada por Ng SP. et al. aplicada a la piel facial junto con un protector solar.

45 Después de 12 semanas (84 días), el dermatólogo investigador clínico evaluó las puntuaciones MASI (área de melasma e índice de gravedad), como se muestra a continuación. Los 22 sujetos completaron el estudio.

	Día 0	Día 84	Δ (0-84)	Análisis Estadístico	
	Media +/-EEM	Media +/-EEM	Media +/-EEM	p	Significación
Puntuación MASI	8,6 +/- 0,8	5,4 +/- 0,8	-3,2 +/- 0,4	<0,001	S

La revisión de 2018 de Bala et al. (Dermatol Surg. 2018;44(6):814-825) centrándose en el uso del ácido tranexámico oral en el tratamiento del melasma, concluye que es un tratamiento seguro y eficaz para el melasma refractario. Esta conclusión está fuertemente respaldada por dos estudios doble ciego controlados con placebo muy recientes sobre el ácido tranexámico oral en el tratamiento del melasma) donde se observó una reducción de aproximadamente el 50 % en las puntuaciones de melasma (mMASI, MASI), significativamente diferente del placebo, durante 12 semanas después de la dosificación bid de 250 mg por día. Por el contrario, los resultados clínicos obtenidos de la administración tópica son actualmente decepcionantes y nuestro hallazgo de eficacia a las 12 semanas después de la aplicación tópica de la crema co-potenciadora de ácido tranexámico glicol-C₁₄ es tranquilizador para apoyar este concepto terapéutico tópico.

Además, se pidió a los sujetos que completaran un cuestionario (Figura 6) que exploraba su experiencia en el uso de la crema; las propiedades cosméticas, la facilidad de aplicación, la eficacia y la tolerancia recibieron una calificación muy alta. Todos los sujetos (100 %) respondieron afirmativamente a dos valoraciones:

- ¿Le gustaría volver a comprar el producto (independientemente del coste)?
- ¿Recomendaría este producto a un amigo?

Estas puntuaciones, especialmente, sugieren fuertemente que los sujetos tienen "una razón para creer en el producto". Esto, a pesar de que el pH de equilibrio de la crema es de 5,00, de modo que el pH está cerca del óptimo para NAM, pero los PHA estarán en torno al 90 % ionizados, por lo que serán mucho menos permeables a la piel.

Las cremas con valores de pH de equilibrio en el intervalo de 3,0-4,0, como los ejemplos n.º 45, n.º 49 y n.º 50, proporcionan estados de ionización óptimos para la permeación de la piel tanto de NAM como de PHA, para impulsar así la adherencia al tratamiento.

Agentes activos

De manera adecuada, un agente activo para su inclusión en una composición descrita en esta solicitud se selecciona de retinoides, agentes de bloqueo metabólico de ácido retinoico (RAMBA), cannabinoides que incluyen tetrahidrocannabinol y cannabidiol, alfa y beta-hidroxiácidos y polímeros, ácido lactobiónico, gluconolactona, compuestos modificadores de la respuesta inmunitaria, ácido tranexámico, calcidiol, calcitriol, calcipotrieno, paricalcitol, 22-oxacalcitriol, dihidrotaquisterol, calciferol, calcipotriol (también conocido como calcipot-rieno), nicotinamida, corticosteroides, agentes antirrosácea, antihistaminas, agentes antibacterianos, agentes antiacnéicos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes citotóxicos para su uso en queratosis actínicas, cánceres de células basales y células escamosas y melanoma, psoralenos, agentes antialoespecia, antiandrógenos, agentes antipruríticos, agentes queratolíticos, agentes de aclaramiento y despigmentación de la piel, ditranol, antisépticos, anestésicos, analgésicos, neuropatopatías, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes vasoactivos y agentes para combatir el envejecimiento de la piel. En una realización, la composición puede comprender más de un agente farmacéuticamente activo primario, o sal. Intervalos de concentración adecuados para el agente activo varían de alrededor del 0,001 % a alrededor del 10 % en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza del agente activo o la combinación de agentes activos.

Agentes activos preferidos para su inclusión en la composición descrita en esta solicitud se seleccionan de retinoides, ácido tranexámico, calcidiol, calcitriol, calcipotrieno, paricalcitol, 22-oxacalcitriol, dihidrotaquisterol, calciferol, calcipotriol (también conocido como calcipotrieno), nicotinamida, corticosteroides, inmunomoduladores, agentes antiacné, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes citotóxicos para su uso en queratosis actínicas, cánceres de células basales y células escamosas y melanoma, agentes antipruríticos, agentes queratolíticos, agentes aclaradores y despigmentantes de la piel, analgésicos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, cannabinoides que incluyen tetrahidrocannabinol y cannabidiol y agentes para combatir la piel seca y envejecida.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo es un retinoide. Ejemplos de retinoides adecuados incluyen, pero no se limitan a, tazaroteno, tretinoína, isotretinoína, acitretina, etretinato, adapaleno, bexaroteno, alitretinoína, retinol, retinal, ésteres de retinilo que incluyen palmitato de retinilo, acetato de retinilo, propionato de retinilo, linoleato de retinilo, 5-(2-(4,4-dimetil-itiocroman-6-il)etnil)tiófeno-2-carboxilato de etilo, 6-(2-(4,4-dimetil-itiocroman-6-il)-etnil)-3-piridilmetanol y 6-(2-(4,4-dimetil-itiocroman-6-il)-etnil) piridin-3-carbaldehído, sales de los mismos y mezclas de los mismos. En una realización, el retinoide es tazaroteno. En una realización alternativa, el retinoide es tretinoína. En una realización alternativa, el retinoide es retinol. En otra realización, la composición comprende un retinoide en combinación con un segundo agente farmacéuticamente activo. En una realización, la combinación es tazaroteno y un segundo agente farmacéuticamente activo. En otra realización, la combinación es tretinoína y un segundo agente

farmacéuticamente activo.

5 Adecuadamente, una combinación del retinoide es con un corticosteroide, tal como propionato de asclobetasol; o en combinación con uno de calcidiol, calcitriol, calcipotrieno, paricalcitol, 22-oxacalcitriol, dihidrotaquisterol, calciferol o calcipotriol; o en combinación con un antibacteriano tal como clindamicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, fosfato de clindamicina). Alternativamente, en una realización, las presentes composiciones comprenden tretinoína en combinación con un agente antibacteriano, tal como clindamicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, fosfato de clindamicina).

10 Intervalos de concentración adecuados para el retinoide en la composición incluyen, por ejemplo, de alrededor del 0,001 % a alrededor del 1 % en peso de la composición. En una realización, el retinoide está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % a alrededor del 1 % en peso. En otra realización, el retinoide está presente en una cantidad de alrededor del 0,025 % a alrededor del 0,5 % en peso. En otra realización, el retinoide está presente en una cantidad de alrededor del 0,005 % a alrededor del 0,025 % en peso. En una realización, cuando el retinoide es tazaroteno, está presente en una cantidad de alrededor del 0,05 % o 0,1 % en peso. En otra realización, cuando el retinoide es tretinoína, está presente en una cantidad de alrededor del 0,005 %, 0,025 %, 0,05 % o 0,1 % en peso. En otra realización, cuando el retinoide es retinol, está presente en una cantidad de alrededor del 0,05 % o 0,1 % o 1,0 % en peso.

Un agente de bloqueo metabólico de ácido retinoico (RAMBA) adecuado para su uso en esta solicitud como un agente activo farmacéuticamente aceptable es talarozol.

Cannabinoides adecuados, incluyendo tetrahidrocannabinol y cannabidiol.

20 Terpenos adecuados incluyen mirceno, limoneno, cariofileno, pineno, ocimeno, geraniol y terpinoleno o combinaciones de estos.

25 En otra realización, los alfa y beta-hidroxiácidos y los polímeros y derivados de estos se seleccionan de: ácidos alquilhidroxicarboxílicos, ácidos aralquil y aril 2-hidroxicarboxílicos, ácidos polihidroxicarboxílicos, ácidos hidroxipolicarboxílicos. Los ácidos 2-hidroxicarboxílicos presentes en formas distintas del ácido, tales como, por ejemplo, sales o lactonas; las formas de lactona típicas incluyen, por ejemplo, gluconolactona, galactonolactona, glucuronolactona, galacturonolactona, gulonolactona, ribonolactona, lactona de ácido sacárico, pantoilactona, glucoheptonolactona, mannonolactona y ga-lactoheptonolactona; 2-cetoácidos presentes como un ácido libre o una forma de éster, o en una forma de sal con una base orgánica o un álcali inorgánico; ácidos 2-cetocarboxílicos representativos y sus ésteres: ácido ascórbico, ácido quínico, ácido isocítrico, ácido trópico (ácido 2-fenil 3-hidroxiopropanoico), ácido tretocánico, ácido 3-cloroláctico, ácido citramálico, ácido agarícico, ácido aleurítico, ácido pantoico, ácido lactobiónico y ácido hexulosónico.

30 Compuestos modificadores de la respuesta inmunitaria adecuados, agentes inmunosupresores, agentes inmunorreguladores e inmunomoduladores para su uso en esta solicitud incluyen agentes derivados química o biológicamente que modifican la respuesta inmunitaria o el funcionamiento del sistema inmunitario (mediante la estimulación de la formación de anticuerpos o la inhibición de la actividad de los glóbulos blancos). Ejemplos de agentes o compuestos incluyen, pero no se limitan a, péptidos cíclicos (tales como ciclosporina), tacrolimus, tresperimus, pimecrolimus, sirolimus (rapamicina), verolimus, laflunimus, laquinimod, ácido micofenólico e imidazoquinolina aminas tales como imiquimod, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

Análogos de vitamina D adecuados incluyen, pero no se limitan a, calcidiol, calcitriol, calcipotrieno, paricalcitol, 22-oxacalcitriol, dihidrotaquisterol, calciferol, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

40 Compuestos de vitamina B3 adecuados incluyen nicotinamida (también conocida como niacinamida).

45 Corticosteroides adecuados incluyen, pero no se limitan a, dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometano, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, desonida, desoximetasona, diacetato de diflorasona, valerato de dif- lucortolona, acetónido de fluclorolona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, acetato de fluprednido, flurandrenolida, flurandrenolona, propionato de fluticasona, halcinonida, propionato de halobetasol, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, propionato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, acetato de metilprednisolona, furoato de mometasona, clorhidrato de pramoxina, acetato de prednisona, valerato de prednisona, acetónido de triamcinolona, prednicarbat, sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

50 Agentes de reemplazo hormonal adecuados incluyen testosterona y estradiol.

Son adecuadas combinaciones de análogos de vitamina D calcidiol, calcitriol, calcipotrieno, paricalcitol, 22-oxacalcitriol, dihidrotaquisterol, calciferol o calcipotriol y corticosteroides, por ejemplo, propionato de fluticasona o furoato de mometasona en combinación con calcipotrieno (también conocido como calcipotriol).

55 Compuestos contra la rosácea adecuados incluyen, pero no se limitan a, clindamicina, eritromicina, metronidazol, nicotinamida y ácido azelaico.

Antihistamínicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cetirizina, vapitadina, difenhidramina, triprolidina, pirilamina, clorciclizina, prometazina, carbinoxamina, tripelenamina, bromfeniramina, hidroxizina, terfenadina, clorfeniramina, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

5 Agentes antibacterianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, gentamicina, neomicina, estreptomina, cefpodoxima proxetilo, clindamicina, lincomicina, eritromicina, bacitracina, gramicidina(s), vancomicina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, fosfomicina, ácido fusídico, mupirocina, sulfacetamida, metronidazol y dapsona, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

10 Agentes antifúngicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los seleccionados del grupo que consiste en equinocandinas tales como anidulafunina, caspofungina y micafungina; polienos como la anfotericina B, candicidina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina; alilaminas como butenafina, naftifina y terbinafina; imidazoles como bifonazol, butoconazol, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ketoconazol, lanoconazol, miconazol, neticonazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol y tioconazol; tiocarbamatos como liranaftato, tolclizar, tolindato y tolnafato; triazoles como albaconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol, saperconazol, terconazol y voriconazol; y otros agentes antifúngicos como la acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de calcio, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, copar- afinar, exalamida, flucitosina, haloprogina, hexetidina, loflucarban, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritiona, salicilanilida, propionato de sodio, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ácido undecilénico, propionato de zinc, griseofulvina, oligomicinas, pirrolnitrina, siccanina, viridian, sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

20 Antivirales adecuados incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, desciclovir, carbovir, famciclovir, foscarnet sódico, ganciclovir, interferones, penciclovir, valaciclovir, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

Agentes citotóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, hidroxiurea, talidomida, bleomicina, diclofenaco, fluorouracilo, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

Un psoraleno ejemplar es el metoxsaleno. Un agente contra la alopecia ejemplar es el minoxidil.

25 Antiandrógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, espironolactona, ciproterona, flutamida, finasterida, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

Antipruríticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, calamina, alcanfor y mentol, y mezclas de los mismos. Otros antipruríticos adecuados incluyen agonistas opioides kappa, inhibidores de proteasa e inhibidores de PAR-2.

30 Agentes queratolíticos adecuados, por ejemplo, para su uso en el tratamiento del acné incluyen, pero no se limitan a, peróxido de benzoilo, ácido salicílico, urea, resorcinol, azufre, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

Antisépticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, clorhexidina, cetrimida, povidona yodada, triclosán, sales de los mismos y mezclas de los mismos. Anestésicos y analgésicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, benzocaína, lidocaína, prilocaína y salicilato de colina, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

35 Agentes antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen, pero no se limitan a, diclofenaco, ibuprofeno, ketorolaco y ketoprofeno y sus isómeros ópticos, ésteres de salicilato que incluyen salicilato de metilo y agentes asociados tales como mentol, alcanfor, capsaicina y similares.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos adecuados con especificidad para COX-2 sobre COX-1 incluyen, pero no se limitan a, celecoxib y refecoxib.

40 Otros agentes antiinflamatorios adecuados incluyen nicotinamida, resveratrol, comino, galatos, para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel como el eccema, la psoriasis y la rosácea.

Agentes vasoactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, trinitrato de glicerilo, Alprostadil y similares.

Agentes adecuados para el tratamiento de la piel seca y envejecida incluyen ácido láctico, ácido glicólico y ácido lactobiónico, tri- y tetra-péptidos de palmitoilo, ácido hialurónico y sales, inhibidores naturales de NF-kB tales como resveratrol, curcumina y galatos.

45 Agentes bloqueadores de UV adecuados incluyen nanopartículas y micropartículas de titanio, zinc o silicona u otros óxidos inorgánicos.

La composición de la presente invención en general tiene la forma de una crema o suero.

Según una realización, la composición de la presente invención está en forma de suero o gel-suero.

50 Según una realización, la composición de la presente invención está en forma de una crema. Se pueden incluir polímeros, partículas y coemulsionantes para mejorar la estabilidad física.

- 5 Los agentes activos y otros ingredientes pueden formar suspensiones, soluciones o emulsiones en aceite de silicona adecuado o vehículos acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Es posible añadir, si es necesario, un adyuvante elegido entre antioxidantes, tensioactivos, otros conservantes, agentes formadores de película, queratolíticos o comedolíticos, perfumes, aromatizantes y colorantes.
- 10 La composición descrita en esta solicitud en general comprende menos de aproximadamente 50 % de agua en peso, preferiblemente menos de aproximadamente 15 % de agua en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 10 % de agua en peso, lo más preferiblemente menos de 0,05 % de agua en peso. Según una realización, la composición de la presente invención no comprende sustancialmente agua.
- 15 La composición de la presente invención es en general autoconservante y puede ser típicamente estéril. Los medios estériles empleados en la preparación de composiciones adecuadas pueden obtenerse fácilmente mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.
- Las formas acondicionadas principalmente para la aplicación a membranas biológicas pueden tomar la forma, por ejemplo, de cremas, leches, geles, dispersiones o lociones espesadas en mayor o menor medida, composiciones en aerosol (por ejemplo, aerosoles o espumas) o lociones. Otras formas convencionales para este propósito incluyen sueros, cremas, lociones y aerosoles.
- 20 La composición de la presente invención puede comprender una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Los aerosoles líquidos se pueden bombear o se suministran convenientemente desde paquetes presurizados. Las gotas se pueden entregar a través de una simple botella con tapón cuentagotas, a través de una botella de plástico adaptada para entregar el contenido líquido gota a gota, o a través de un cierre de forma especial. Paquetes de bombas sin aire son particularmente preferidos para uso cosmético
- 25 El porcentaje en peso de un agente terapéutico de la invención presente en la composición tópica dependerá de diversos factores, pero en general será del 0,005 % al 10 % del peso total de la composición, y típicamente del 0,1-5 % en peso.
- Los agentes activos mencionados en esta memoria descriptiva pueden existir en diferentes formas, tales como ácidos libres, bases libres, ésteres y otros profármacos, sales y tautómeros, por ejemplo, y la invención incluye todas las formas variantes de los agentes.
- También se proporciona el producto descrito anteriormente para uso terapéutico.
- Procedimiento de Tratamiento**
- 30 En esta invención se describe un procedimiento para prevenir, reducir la probabilidad, aliviar o tratar una afección médica en el cuerpo humano o animal que comprende la administración tópica en una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición descrita en esta solicitud.
- Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona la composición tal y como se describe en esta solicitud para su uso en la prevención, alivio o tratamiento de una afección médica del cuerpo humano o animal.
- 35 En general, los procedimientos/usos de la presente invención proporcionan alivio tópico de la afección médica durante al menos 4 horas después de la administración de la composición, típicamente al menos 6 horas, adecuadamente al menos 12 horas después de la administración.
- 40 Como la composición de la presente invención se administra por vía tópica, los efectos en general se asocian con un inicio rápido. En general, la composición proporciona alivio tópico de la afección médica dentro de los 30 minutos o menos de la aplicación, típicamente dentro de los 15 minutos o menos, adecuadamente dentro de los 5 minutos o menos de la aplicación.
- En general, los efectos de alivio tópico tienen una duración de 6-8 horas, típicamente al menos 12 horas, preferiblemente 24 horas.
- 45 El procedimiento implica la aplicación tópica de la composición al área afectada por la afección o trastorno, y al tejido circundante. La aplicación tópica de la composición mejora la biodisponibilidad de los activos farmacéuticos contenidos en la misma, haciendo que la dosificación sea más predecible y reduciendo la probabilidad de cualquier reacción adversa.
- 50 Los procedimientos y usos de la presente invención son tópicos y el procedimiento de la presente invención proporciona típicamente un procedimiento centrado en explotar los efectos beneficiosos del agente activo o combinación de los mismos mientras se limita la dosificación asociada requerida y el riesgo de efectos adversos.
- Los procedimientos/usos de la presente invención en general implican la aplicación de la composición a la piel o membrana(s) mucosa(s) del paciente. Según una realización, los procedimientos/usos pueden implicar la aplicación de la composición a los genitales del paciente.

- 5 La afección médica puede seleccionarse del grupo que consiste en afecciones asociadas con o causadas por uno o más de dolor y/o inflamación, pigmentación, prurito, acné, eccema, psoriasis, rosácea, enfermedades con ampollas en la piel tales como penfigoide ampoloso, erupción del pañal, piel seca, afecciones microbianas que incluyen afecciones fúngicas y/o bacterianas tales como infecciones de la piel que incluyen infecciones por levaduras e infecciones por dermatofitos, infecciones virales de la piel o la mucosa, verrugas, piel seca o envejecida, hipoandrogenismo, afecciones inmunológicas, manchas solares, queratosis actínica, células basales y cánceres de piel de células escamosas y melanoma, alopecia y dermatitis debido a la radioterapia.
- Afecciones de la piel adecuadas para el tratamiento con la composición de la presente invención incluyen vitiligo, eccema, psoriasis y problemas de la piel relacionados con ciertos linfomas.
- 10 El procedimiento descrito en esta solicitud puede incluir la aplicación de luz UV al área afectada.
- La afección médica puede ser una afección viral, fúngica y/o bacteriana.
- La afección médica puede estar causada parcial o totalmente por o asociada con una respuesta inmunitaria local, en particular que implica una histamina, donde la composición comprende uno o más antihistamínicos, agentes inmunosupresores, agentes inmunorreguladores y/o inmunomoduladores.
- 15 Según una realización, el procedimiento promueve el crecimiento y la reparación de los tejidos corporales e incluye la aplicación de la composición que comprende uno o más compuestos esteroides, en particular uno o más compuestos corticosteroides.
- La afección médica puede ser causada en parte o en su totalidad por o estar asociada con una deficiencia de vitamina D.
- 20 Según una realización, el procedimiento trata, mitiga o previene la formación de arrugas, acné o psoriasis e incluye la aplicación de la composición que comprende uno o más del grupo que consiste en compuestos retinoides, agentes de bloqueo metabólico de ácido retinoico (RAMBA), alfa y beta hidroxácidos y polímeros.
- 25 Según una realización, la composición comprende uno o más compuestos analgésicos o antiinflamatorios y la afección está asociada con tópica y/o inflamación. La afección médica en general se trata mediante aplicación tópica. Los agentes activos de la presente invención se administran por vía tópica, típicamente a la piel o a la membrana mucosa del paciente. La composición de la presente invención se encuentra en general en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento, la prevención o la mitigación previstos.
- 30 La cantidad de agente terapéuticamente activo que se administra y el régimen de dosificación para tratar una afección con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, que incluyen la edad, el peso, el sexo y la afección médica del sujeto, la gravedad de la afección, la vía y la frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado, así como las propiedades farmacocinéticas del individuo tratado, y por lo tanto pueden variar ampliamente. La dosificación en general será menor si los compuestos se administran para la prevención en lugar de para el tratamiento. Dichos tratamientos pueden administrarse tan a menudo como sea necesario y durante el período de tiempo que el médico tratante considere necesario. Un experto en la técnica apreciará que el régimen de dosificación o la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor que se administrará puede necesitar optimizarse para cada individuo.
- 35 Los procedimientos/usos de la presente invención en general implican la aplicación de la composición de 1 a 5 veces por día, típicamente de 1 a 2 veces por día, adecuadamente una vez por día.
- 40 El procedimiento descrito en esta invención puede llevarse a cabo siempre que sea necesario. En general, los ciclos de tratamiento duran de 1 a 6 meses, dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar.
- La composición de la presente invención se aplica en general a un ser humano.
- En particular, se proporciona un procedimiento profiláctico para prevenir o minimizar la aparición de los síntomas de una afección médica a un paciente que ha sufrido previamente estos síntomas.
- 45 Cuando el procedimiento descrito en esta invención se utiliza de forma preventiva, un curso de tratamiento puede durar hasta seis meses. Sin embargo, cuando el procedimiento se utiliza para tratar síntomas graves, el procedimiento/uso puede implicar una dosis fuerte inicial del agente activo o una combinación de los mismos. Esto puede ir seguido de una dosis relativamente más baja durante un segundo período prolongado de, por ejemplo, 1 a 6 meses.
- La cantidad total de la composición aplicada por dosis es en general de alrededor de 2,5-10,00mg de composición por cm² de piel tratada.
- 50 Los agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado. Los agentes activos pueden proporcionarse como un paquete combinado. El paquete combinado puede contener el producto de la invención junto con instrucciones para la administración simultánea, separada o secuencial de cada uno de los agentes activos. Para la administración secuencial, los agentes activos se pueden administrar en cualquier orden.

Los agentes activos de los procedimientos/usos de la invención se pueden proporcionar como composiciones farmacéuticas que contienen adicionalmente uno o más diluyentes, excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. Tanto para combinaciones fijas como LIBRES.

5 La frase «farmacéuticamente aceptable» se emplea en esta solicitud para referirse a aquellos compuestos, materiales y/o composiciones que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o, según sea el caso, un animal sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación riesgo/beneficio razonable. Dichos vehículos son bien conocidos en la técnica e incluyen tampones, cargas, diluyentes, agentes aglutinantes, agentes hidratantes, agentes disgregantes, aceleradores de la resorción, agentes tensioactivos, vehículos adsorbentes, lubricantes y conservantes.

10 El paciente es en general un ser humano, aunque en algunas realizaciones, se puede tratar a un animal.

Ejemplos de composición: composiciones específicas

Ahora se describirá la presente invención a modo de ejemplo únicamente con referencia a las tablas adjuntas.

Según una realización de la presente invención, se proporciona una composición para aplicación tópica que comprende:

- 15 a. un o unos agentes activos;
- b. una combinación restauradora de la barrera cutánea que mejora la adherencia del usuario;
- c. de un 1,0 a un 5 % p/p de nicotinamida;
- d. de un 1,0 a un 5 % p/p de polihidroxiácido;
- 20 e. un potenciador del coeficiente de partición, en particular propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol o hexilenglicol (en general propilenglicol);
- f. un potenciador del coeficiente de difusión seleccionado del grupo que consiste en un ácido graso saturado C₁₂ a C₁₄ y un alcohol primario saturado C₁₄;
- g. un emoliente de hidrocarbilo metil siloxano seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de alquil metil siloxano o un compuesto de alquil aril metil siloxano y que tiene un peso molecular promedio en número de menos de 500;
- 25 h. un tensioactivo macrómero de dimeticona, que en general tiene un peso molecular promedio en número de más de 1000, que comprende típicamente una porción de polialquilsiloxano y uno o más copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno o grupos colgantes iónicos.
- i. un metil siloxano, en particular un compuesto de ciclometicona que tiene un peso molecular promedio en número de menos de 500;
- 30 j. un macrómero de dimeticona reticulado que en general tiene un peso molecular promedio en número de más de 1000, y que en general comprende una porción de polialquilsiloxano.

35 Ejemplos de la presente invención son de las clases cannabinoides (ejemplos n.º 1-6), antivirales y antifúngicos (ejemplos n.º 7-13), retinoides (ejemplos n.º 14-17), vitamina B3 (ejemplos n.º 18-24), inmunomoduladores (ejemplos n.º 25-26), humectantes (ejemplos n.º 29-34) y corticosteroides (ejemplos n.º 35-37).

Ejemplos relacionados con el procedimiento (control del procedimiento de composiciones de nicotinamida-PHA)

Las tablas 8-11 (ejemplos n.º 38-55) se describen después de la siguiente sección.

Tecnología de composición de cremas y procedimiento de fabricación (0,5-3,0 kg a escala de laboratorio)

Tecnología de crema de glicol en silicona

40 La tecnología cosmética de emulsión de glicol en silicona proviene del trabajo en la década de 1960 sobre emulsiones no acuosas; por ejemplo, dispersiones de glicerina en aceite de oliva (Perterson RV y Hamill RD. J Soc. Cos. Chem. 1968;19:627-640). Florence AT et al. informaron sobre "Nuevas emulsiones anhidras" utilizando los sistemas de tensioactivos de silicona ciclometicona/PEG/PPG-18/18 dimeticona y ciclopentasiloxano/PEG/PPG-18/18 dimeticona para estabilizar las dispersiones fluidas anhidras de aceite de ricino en silicona. El avance importante en la ciencia cosmética fue la publicación en 1996 por Zombecand Dahms (Dow Corning Corporation) de "Nuevas composiciones basadas en emulsiones no acuosas de polioles (propilenglicol) en siliconas". Se prepararon emulsiones estables de propilenglicol anhidro en silicona usando copoliol de dimeticona en ciclometicona y cloruro de sodio para eliminar el tensioactivo de la fase de glicol.

45

El copotenciador en la tecnología de crema de silicona añade un potenciador del coeficiente de difusión y opcionalmente otros disolventes de glicol/agua en el potenciador del coeficiente de partición de propilenglicol y un emoliente de hidrocarbilmethylsiloxano, tal como caprilmeticona y elastómeros/fluidos de silicona en la fase continua de silicona.

5 Descripción general del procedimiento de fabricación

El procedimiento utiliza dos etapas de premezcla, en primer lugar, la premezcla de fase dispersa de N-VRP, a continuación, la premezcla de fase continua de silicona. A pequeña escala (0,50-3,0 kg), el trisiloxano altamente volátil, aunque es una parte de la fase continua de silicona, se añade como etapa final después de la dispersión de la premezcla de N-VRP en la premezcla de silicona para evitar la pérdida de trisiloxano a pequeña escala. Esto puede no ser necesario en un sistema de fabricación cerrado

A pequeña escala (0,50-3,0 kg), un mezclador Kenwood Chef Professional (KVC7300S, 1,5 kW, cuenco de 4,6 l de capacidad) se usa para formar las dispersiones de crema de glicol en silicona. Estas dispersiones son blancas, en lugar del color gris que a menudo se asocia con los sueros de silicona. Homogeneizadores convencionales de tipo Silverson cavitan no son útiles para formar estas dispersiones. Sin embargo, la homogeneización en línea, utilizada a mayor escala, puede mejorar aún más la blancura de estas cremas.

La tabla a continuación muestra una lista típica de los Materiales, pero con los activos primarios omitidos. Cada material tiene su función y varias multitareas, de modo que normalmente solo se requieren 12-13 ingredientes. La importancia del Control en Procedimiento (IPC) se describe en las Tablas 8-11.

Premezcla	Materiales	Orden de adición	Control en procedimiento
Peso de la tara			IPC
Premezcla dispersa de N-VRP	Cloruro de sodio	1	
	Agua DI	2	
	Propilenglicol	3	
	Nicotinamida (NAM)	4	
Comprobación de eso			IPC
pH después de la adición de NAM			IPC
	Gluconolactona	5	
	Ácido lactobiónico	6	
Comprobación de eso			IPC
pH después de la adición de PHA			IPC
Ajustadores de pH/tampones	25 % LA NH3/ 25 % NaOH/80 % ácido láctico	7	
pH después de la adición			IPC
Después de la adición de N-VRP a N-VRP	Fenoxietanol	8	
	Alcohol miristílico	9	
Premezcla de fase continua de silicona	Hidroelastómero EL-7040	10	
	Elastómero DC-9040	11	
	Carbómero	12	
	Trisiloxano	13	
PH de la crema (4,4-4,8)			IPC

20 Como principio general, se añaden materiales de fase residual no volátil (N-VRP) en orden de polaridad decreciente y con la intención de no inducir cambios bruscos en la polaridad ni crear sobresaturación en el procedimiento.

Premezcla N-VRP

Etapa/ Material n.º 1 Cloruro de sodio

El cloruro de sodio se pesa en un recipiente tarado, a una escala de 0,5 kg, un matraz Dewar de 500 ml.

Etapa/ Material n.º 2 Agua desionizada

5 El agua desionizada se pesa en el matraz Dewar de 500 ml y el matraz se agita durante 1 minuto para completar la solución.

Etapa/ Material n.º 3 Propilenglicol

El propilenglicol se pesa en el matraz Dewar de 500 ml.

Etapa/ Material n.º 4 Niacinamida (Figura 7.1a y 7.1b)

10 La niacinamida (tamizada) se pesa en el matraz Dewar de 500 ml y el matraz se mezcla en un lecho giratorio hasta que se obtiene una solución transparente.

Etapa/ Material n.º 5/6 PHA (Figuras 7.2a, 7.2b y 7.2c)

La gluconolactona n.º 5 y a continuación el ácido lactobiónico n.º 6 se pesan en el matraz Dewar de 500 ml y el matraz se mezcla en un lecho giratorio hasta que se obtiene una solución transparente.

15 *Etapa/ Material n.º 7 adición de ajustador de pH*

Añadir el ajustador de pH gota a gota al pH diana apropiado.

Después de la adición de N-VRP a N-VRP

Etapa/ Material n.º 8 adición de conservante microbiológico

Añadir fenoxietanol gota a gota hasta el peso diana. Es totalmente soluble en el N-VRP.

20 *Etapa/ Material n.º 9 adición de potenciador del coeficiente de difusión, alcohol miristílico (alcohol C₁₄) (Figuras 7.3a, 7.3b y 7.3c)*

El alcohol miristílico se pesa en el matraz Dewar de 500 ml. Solo es soluble hasta el 50 % de su peso en el N-VRP y requiere calentamiento a ~30 °C para formar una dispersión cruda que facilita la partición en la fase continua de silicona. A temperatura ambiente y ligeramente por encima, el alcohol miristílico tiene una solubilidad saturada en ambas fases y en concentraciones aproximadamente iguales.

25

Premezcla de fase continua de silicona

Etapa/ Material n.º 10/11/12 adición de mezclas de elastómero de silicona y carbómero (Figuras 7. 4a, 7.4b, 7.4c, 7.4d y 7.4e)

30 Un mezclador de pie Kenwood Chef Professional (KVC7300S. 1,5 kW, cuenco de 4,6 l de capacidad) se utiliza para formar las dispersiones de crema de glicol en silicona. Se utilizó el ajuste de velocidad más alta, pero se acumuló lentamente para no causar salpicaduras. Las mezclas de fluido de elastómero-silicona (hidroelastómero EL-7040 y elastómero DC-9040) se pesan en el recipiente y a continuación se mezclan durante 1 minuto (Figura 7.4a). Material en los lados del cuenco desechado hasta el medio con una espátula de silicona (Figura 7.4b) y a continuación mezclado durante 1 minuto, los lados del cuenco raspados hasta el medio con una espátula de silicona y el Carbómero añadido: esto se mezcla a continuación durante un minuto más, los lados del cuenco raspados hasta el medio y esto se repite (Figuras 7.4c, 7.4d y 7.4e).

35

Adición de premezcla de N-VRP a la premezcla de mezcla de elastómero de silicona-carbómero

40 El ajuste de la velocidad del mezclador se aumenta con intervalos de 1 s hasta la velocidad máxima y la dispersión bruta de alcohol miristílico en el N-VRP se añade a la premezcla de mezcla de elastómero de silicona-carbómero como una "corriente de ruptura" de manera que, a la escala de 0,5 kg, se tarda ~12 minutos en completar la adición (~20 g/minuto). La emulsión inicial de glicol en silicona tiene los lados del cuenco raspados hasta el centro con una espátula de silicona y a continuación se vuelve a mezclar a toda velocidad durante dos minutos

Etapa/ Material n.º 13 adición de fluido de silicona volátil Trisiloxano (Figuras 7.5a y 7.5b)

45 El trisiloxano se pesa en el cuenco Kenwood, que se añade a la mezcla inicial de glicol en silicona. El ajuste de la velocidad del mezclador se aumenta con intervalos de 1 segundo hasta la velocidad máxima y se mezcla durante 2 minutos. A continuación, los lados del cuenco se rasparon hasta el medio y esto se repitió. La crema resultante se

envasó en cubos de plástico herméticos al vapor de 500 g:

Ejemplos 39-54 (tablas 8-11)

La Tabla 8 muestra una serie de composiciones (n.º 39-n.º 43) donde la relación de PHA (ácido lactobiónico: gluconolatonato) varía en el intervalo 1:0, 3:1 y 1:1. También en las composiciones (n.º 41-n.º 43) la relación de nicotinamida: PHA total varía en el intervalo de 2:1, 1,5:1 y 1:1. En todas estas composiciones, solo se usa el amoníaco líquido tampón volátil (acuoso) para llevar la fase de glicol (materiales 1-7) a un pH de ~ 4,6. Debido a que la fase de silicona continua de la crema es anhidra, esto no influye en el pH de la dispersión de crema de glicol-silicona, que por lo tanto también está a pH ~ 4,6. Al aplicar la crema sobre la piel como una película delgada, el amoníaco se pierde por evaporación y el pH disminuye a un equilibrio que depende principalmente de la relación de nicotinamida: PHA total. En algunas realizaciones de la invención, es apropiado un pH de equilibrio diana de 3,5, siendo este, por cierto, el pKa tanto de la nicotinamida (una base) como de los PHA (ácidos) y, por lo tanto, funciona para cooptimizar la permeación de la piel de estos activos auxiliares. El Ejemplo n.º 40 que contiene 5 % de NAM a pH ~ 4,4 no muestra reducción en la potencia de NAM durante 6 meses a 40 °C. La patente estadounidense número 10.028.927 (invención de Limeway para Futura Medical, Reino Unido) describe el uso del amoníaco líquido tampón volátil para lograr un pH del producto de ~7,00 donde el diclofenaco es químicamente estable, pero se reduce al pKa, pH de ~4,00, al aplicarse a la piel, para optimizar así la permeación de la piel.

La Tabla n.º 9 muestra una serie de composiciones (44-47) donde la relación de nicotinamida: PHA total varía en el intervalo de 2:1, 1,50:1 y 1:1. El pH de equilibrio depende de la relación de nicotinamida: PHA total y en una relación de 2:1 es ~pH 4,00. Este pH de equilibrio puede ser óptimo si el objetivo principal es maximizar la permeación de la piel del componente de nicotinamida de los activos auxiliares. Las composiciones (n.º 47) utilizan un tampón básico no volátil, NaOH al 25 % para llevar el pH de equilibrio (y el producto) a ~5,00, donde la nicotinamida está casi totalmente en estado no ionizado. En composiciones (n.º 44-n.º 46) el amoníaco líquido tampón volátil (acuoso) se usa para llevar la fase de glicol (materiales 1-7) a un pH de ~4,6, que se reduce a =< pH 4,00 en la aplicación a la piel.

La Tabla n.º 10 muestra una serie de composiciones (n.º 48-n.º 51) donde la relación de nicotinamida: PHA total varía en el intervalo de 1:1 y 0,5:1 (ambos como lotes duplicados). En todas estas composiciones, el ácido láctico tampón no volátil se utiliza para disminuir el pH de equilibrio. A continuación, el amoníaco líquido tampón volátil (acuoso) se utiliza para llevar la fase de glicol (materiales 1-7) a un pH de ~ 4,6. Debido a que la fase de silicona continua de la crema es anhidra, esto no influye en el pH de la dispersión de crema de glicol-silicona, que por lo tanto también está a pH ~4,6. Al aplicar la crema a la piel como una película delgada, el amoníaco se pierde por evaporación y el pH disminuye a un pH de equilibrio en el intervalo de ~ 3,6-3,8, dependiendo principalmente de la relación de nicotinamida: PHA total y la cantidad de ácido láctico tampón no volátil añadido. La Tabla n.º 10 muestra cómo el control/seguimiento del pH en el procedimiento es más útil en el diseño y la fabricación de estas cremas. La reproducibilidad del pH, mediante el control en el procedimiento de los pesos, particularmente de la nicotinamida y el PHA total, es excelente

Tabla 11. La textura de las cremas es una parte importante de la experiencia de uso. La textura de la dispersión de crema de glicol-silicona descrita en esta solicitud está dominada por la textura de la fase de silicona continua de la crema, que a su vez está relacionada con la relación de polímeros elastoméricos a los fluidos de silicona de baja viscosidad, especialmente trisiloxano. Los ejemplos n.º 52-n.º 54 muestran que, para una cantidad fija de polímeros elastoméricos, la viscosidad es proporcional a la cantidad de trisiloxano añadido.

En las discusiones en las tablas 8, 9 y 10 anteriores, describimos cómo el pH de equilibrio, ese pH realizado en el N-VRP después de la evaporación después de la pérdida por evaporación de volátiles (como agua y tampón volátil, si está presente) depende de la relación de nicotinamida: PHA total. Por supuesto, la adición de tampones ácidos y/o básicos no volátiles también se puede usar para ajustar el pH de equilibrio. Además, puede ser ventajoso utilizar conocimientos técnicos derivados de la patente estadounidense número 10.028.927. Por ejemplo, mediante el uso del amoníaco líquido (acuoso) tampón de base volátil, es posible aumentar el pH del producto a un valor de 4,5-6,00, asociado con la estabilidad química de NAM. Sin embargo, en la aplicación a la piel como una película delgada, los volátiles, incluido el tampón volátil de amoníaco líquido, se evaporan para formar un pH óptimo para la permeación de la piel, por ejemplo, en el intervalo de pH 3,0-4,0.

Diversas modificaciones y variaciones de los aspectos descritos de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención tal como se reivindica no debería estar indebidamente limitada a dichas realizaciones específicas. De hecho, se pretende que varias modificaciones de los modos descritos de llevar a cabo la invención que son obvias para los expertos en los campos relevantes según las reivindicaciones.

Estructura Química y Estabilidad de las Cremas de Nicotinamida

La nicotinamida (también conocida como niacinamida) (NAM) es la amida del ácido nicotínico con estructura química como se muestra en la Figura 8a.

Las amidas, como clase, son mucho más estables a la hidrólisis al ácido que los ésteres, pero esta sigue siendo la principal vía de degradación de NAM. Finholt y Higuchi (Rate Studies on the Hydrolysis of Niacinamide. J. Pharm Sci, 1962,51 (7); p655-661) informaron que la tasa mínima de primer orden de degradación hidrolítica de NAM se encontró

ES 2 993 565 T3

- 5 en el intervalo de pH 4,5-6,0 (véase la Figura 8a, gráfica de tasa adaptada). La composición de crema descrita en la Tabla 8, n.º 40, que contiene 5 % de nicotinamida y 5 % de PHA a pH 4,402 se almacenó a 5 °C y 40 °C durante 6 meses en frascos de vidrio sellados; no se observó una degradación significativa de NAM. La estabilidad física fue como DOM a 5 °C y 40 °C durante 6 meses. La Figura 8b muestra que, a 40° C de almacenamiento durante 6 meses, hubo un ligero envejecimiento, ver frasco medio en comparación con el izquierdo a 5° C, que se cree que se debe al PHA. El frasco de la derecha es una muestra de control fresca.

Contenido de NAM en composiciones 5 % NAM+ 5 % PHA almacenadas a 5 °C y 40 °C (media ± DE, n = 5); pH 4,402 (diana 4,40-4,80).

Composiciones	Ensayo (% p/p)	
	Muestras almacenadas a 5 °C	Muestras almacenadas a 40 °C
NAM + PHA 1	5,42±0,36	5,43±0,47

- 10 Contenido de NAM en las composiciones NAM + PHA 2-6, almacenadas a 5 °C y 40 °C durante 6 meses (media ± DE, n = 5), pH 4,490, 4,480, 4,514, 4,495 y 4,440 respectivamente (diana 4,40-4,60); ver tabla a continuación.

Composiciones	Ensayo (% p/p)	
	Muestras almacenadas a 5 °C	Muestras almacenadas a 40 °C
NAM + PHA 2	6,55±0,28	6,43±0,33
NAM + PHA 3	8,34±0,20	8,62±0,86
NAM + PHA 4	10,23±0,39	10,71 ±0,39
NAM + PHA 5	10,33±0,45	10,73±0,40
NAM + PHA 6	10,51 ±0,64	10,62±0,61

Las composiciones de NAM + PHA 2-6 se almacenaron a 5 °C y 40 °C durante 6 meses en frascos de vidrio sellados; no se observó una degradación significativa de NAM.

- 15 Por el contrario, las muestras a pH ~ 3,8-3,9, retenidas a temperatura ambiente del Reino Unido, mostraron una disminución progresiva en la potencia de NAM de aproximadamente el 20 % durante 24 meses; véase la tabla a continuación.

Muestras	pH DOM	DOM 21/01/19	% p/p 07/08/19	% p/p 25/01/21	Comentarios
Prueba A 6 % NAM 6 % PHA	3,827	6,13	5,50	-	Fecha de fabricación 21/01/19, ~pH 3,8-3,9
Prueba B 8 % NAM 8 % PHA	3,828	8,03	7,20	-	
Prueba C 10 % NAM 10 % PHA	3,931	10,17	9,20	8,08±0,41	

- 20 NAM es excepcionalmente estable a la degradación siempre que el pH se ajuste en el intervalo de pH 4,5-6,00. Hay muchas opciones, utilizando bases orgánicas o inorgánicas, para ajustar el pH a este intervalo diana. Como hemos descrito, una opción adicional es utilizar tecnología de tampón volátil para lograr un pH diferente, optimizado individualmente, en el paquete y en la fase de equilibrio, como se describe en el documento US 10.028.927.

Ejemplos: Tabla 1 Activos cannabinoides

Materiales	Ejemplo n.º 1 g/500g lote	Ejemplo n.º 2 g/500g lote	Ejemplo n.º 3 g/500g lote	Ejemplo n.º 4 g/500g lote	Ejemplo n.º 5 g/500g lote	Ejemplo n.º 6 g/500g lote
Activo:	Cannabidiol 5,00	Tetrahydrocannabinol 5,00	Cannabidiol 5,00	Tetrahydrocannabinol 5,00	Cannabidiol 5,00	Tetrahydrocannabinol 5,00
Agentes de barrera auxiliares						
Ácido lactobiónico	20,00	20,00	10,00	10,00	4,00	4,00
Gluconolactona	5,00	5,00	2,50	2,50	1,00	1,00
ABA totales (5-25,00 25g/500g)	25,00	25,00	12,50	12,50	5,00	5,00
Nicotinamida (5-25g/500g)	25,00	25,00	12,50	12,50	5,00	5,00
Otros ingredientes						
Cloruro de sodio	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Glicerol	17,50	17,50	17,50	17,50	17,50	17,50
Propilenglicol	150,00	150,00	150,00	150,00	170,00	170,00
Agua DI	28,50	28,50	28,50	28,50	28,50	28,50
Alcohol miristílico	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Fenoxietanol	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Trisiloxano	55,00	55,00	80,00	80,00	75,00	75,00
Carbómero	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Hidroelastómero EL-7040 ¹	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00
Elastómero DC-9040 ²	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
Total	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00

¹ Caprilli meticona (Y) PEG-12 dimeticona/polímero cruzado PPG-20

² Polímero cruzado de ciclopentasiloxano (Y) dimeticona

Ejemplos: Tabla 2 Activos antivirales y antimicóticos

Material	Ejemplo n.º 7 g/500g lote	Ejemplo n.º 8 g/500g lote	Ejemplo n.º 9 g/500g lote	Ejemplo n.º 10 g/500g lote	Ejemplo n.º 11 g/500g lote	Ejemplo n.º 12 g/500g lote	Ejemplo n.º 13 g/500g lote
Activo:	Aciclovir 5,00	Penciclovir 5,00	Aciclovir 2,50	Penciclovir 2,50	Econazol 2,50	Ketoconazol 5,00	Miconazol 5,00
Agentes de barrera auxiliares							
Acido lactobiónico	20,00		18,75			18,75	18,75
Gluconolactona	5,00		6,25			6,25	6,25
ABA totales (5-25g/500g)	25,00		25,00			25,00	25,00
Nicotinamida (5-25g/500g)	25,00		25,00			25,00	25,00
Otros ingredientes							
Cloruro de sodio	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Glicerol	17,50	17,50	-	-	-	-	-
Propilenglicol	150,00	150,00	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00
Agua DI	28,50	28,50	28,50	28,50	28,50	28,50	28,50
Alcohol miristílico	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Fenoxietanol	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Trisiloxano	55,00	55,00	50,00	50,00	50,00	47,50	47,50
Carbómero	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Hydroelastómero EL-7040 ¹	120,00	120,00	103,00	103,00	103,00	103,00	103,00
Elastómero DC-9040 ²	60,00	60,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00
Total	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00
¹ Caprilli meticona (y) PEG-12 dimeticona/polímero cruzado PPG-20							
² Polímero cruzado de ciclopentasiloxano (y) dimeticona							

Ejemplos: Tabla 3 Activos retinoides

Materiales	Ejemplo n.º 14 g/lote 500 g	Ejemplo n.º 15 g/lote 500 g	Ejemplo n.º 16 g/lote 500 g	Ejemplo n.º 17 g/lote 500 g
Activo:	Adapaleno 0,50	Tazaroteno 0,50	Ácido retinoico 0,05	Retinol 0,50
Agentes de barrera auxiliares				
Ácido lactobiónico	20,00	20,00	10,00	10,00
Gluconolactona	5,00	5,00	2,50	2,50
ABA totales (5-25g/500g)	25,00	25,00	12,50	12,50
Nicotinamida (5-25g/500g)	25,00	25,00	12,50	12,50
Otros ingredientes				
Cloruro de sodio	2,00	2,00	2,00	2,00
Glicerol	17,50	17,50	17,50	17,50
Propilenglicol	150,00	150,00	150,00	150,00
Agua DI	28,50	28,50	28,50	28,50
Miristilo alcohol	7,50	7,50	7,50	7,50
Fenoxietanol	2,50	2,50	2,50	2,50
Trisiloxano	59,5	59,5	84,95	84,5
Carbómero	2,00	2,00	2,00	2,00
Hidroelastómero EL-7040 ¹	120,00	120,00	120,00	120,00
Elastómero DC-9040 ²	60,00	60,00	60,00	60,00
Total	500,00	500,00	500,00	500,00
1 Caprilil meticona (y) PEG-12 dimeticona/polímero cruzado PPG-20				
2 Polímero cruzado de ciclopentasiloxano (y) dimeticona				

Ejemplos: Tabla 4 Activo Vitamina B3 Nicotinamida

Material	Ejemplo n.º 18 g/ lote 500 g	Ejemplo n.º 19 g/ lote 500 g	Ejemplo n.º 20 g/ lote 500 g	Ejemplo n.º 21 g/ lote 500 g	Ejemplo n.º 22 g/ lote 500 g	Ejemplo n.º 23 g/ lote 500 g	Ejemplo n.º 24 g/ lote 500 g
Activo: Nicotinamida	25,00	30,00	30,00	35,00	35,00	25,00	50,00
Agentes de barrera auxiliares							
Acido lactobiónico ¹	18,75	18,75	18,75	18,75	18,75	18,75	18,75
Gluconolactona ²	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25
ABA totales (5-25g/500g)	(25,00)	(25,00)	(25,00)	(25,00)	(25,00)	(25,00)	(25,00)
Nicotinamida (5-25g/500g)	5,00	5,00	15,00	25,00	15,00	5,00	10,00
% de nicotinamida total	6,00 (30g/500)	7,00 (40g/500)	9,00 (50g/500)	12,00 (60g/500)	10,00 (50g/500)	6,00 (30g/500)	12,00 (60g/500)
Otros ingredientes							
Cloruro de sodio	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Glicerol	17,50	2,50	-	-	-	17,50	-
Propilenglicol	150,00	175,00	200,00	200,00	-	150,00	200,00
Butilenglicol	-	-	-	-	200,00	-	-
Agua DI	28,50	28,50	8,50	8,50	8,50	28,50	8,50
Alcohol miristílico	7,50	7,50	7,50	7,50	8,00	8,00	7,50
Fenoxietanol	2,50	2,50	2,50	2,50	2,00	2,00	2,50
Trisiloxano	55,00	65,00	65,00	50,00	60,00	55,00	50,00
Carbómero	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Hidroelastómero EL-7040 ¹	120,00	100,00	90,00	90,00	90,00	120,00	90,00
DC-9040 elastómero ²	60,00	55,00	52,50	52,50	52,50	60,00	52,50
Total	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00

¹ Caprili meticona (y) PEG-12 dimeticona/polímero cruzado PPG-20

² Polímero cruzado de ciclopentasiloxano (y) dimeticona

Ejemplos: Tabla 5 Activos inmunomoduladores

Materiales	Ejemplo n.º 25 g/ lote 500 g	Ejemplo n.º 26 g/ lote 500 g	Ejemplo n.º 27 g/ lote 500 g	Ejemplo n.º 28 g/ lote 500 g
Activo:	Pimecrolimus 0,50	Pimecrolimus 0,50	Tacrolimus 0,05	Tacrolimus 0,05
Agentes de barrera auxiliares				
Ácido lactobiónico	20,00	5,00	10,00	5,00
Gluconolactona	5,00	1,25	2,50	1,25
ABA totales (5-25g/500g)	25,00	6,25	12,50	6,25
Nicotinamida (5-25g/500g)	20,00	20,00	20,00	20,00
Otros ingredientes				
Cloruro de sodio	2,00	2,00	2,00	2,00
Glicerol	17,50	17,50	17,50	17,50
Propilenglicol	150,00	167,00	150,00	165,00
Agua DI	28,50	28,50	28,50	28,50
Alcohol miristílico	7,50	7,50	7,50	7,50
Fenoxietanol	2,50	2,50	2,50	2,50
Trisiloxano	39,50	60,00	64,95	62,45
Carbómero	2,00	2,00	2,00	2,00
Hidroelastómero EL-7040 ¹	120,00	120,00	120,00	120,00
Elastómero DC-9040 ²	60,00	60,00	60,00	60,00
Total	500,00	500,00	500,00	500,00
¹ Caprilil meticona (y) PEG-12 dimeticona/polímero cruzado PPG-20				
² Polímero cruzado de ciclopentasiloxano (y) dimeticona				

Ejemplos: Tabla 6 Activos humectantes

Materiales	Ejemplo n.º 29 g/lote 500 g	Ejemplo n.º 30 g/lote 500 g	Ejemplo n.º 31 g/lote 500 g	Ejemplo n.º 32 g/lote 500 g	Ejemplo n.º 33 g/lote 500 g	Ejemplo n.º 34 g/lote 500 g
Activo:	Resveratrol	Hialurónico ácido	Glicerina	Sorbitol	Urea	Lactobiónico ácido
	5,00	7,50	17,50	17,50	17,50	25,00
Agentes de barrera auxiliares						
Ácido lactobiónico	18,75	18,75	18,75	20,00	20,00	20,00
Gluconolactona	6,25	6,25	6,25	5,00	5,00	5,00
ABA totales (5-25g/500g)	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Nicotinamida (5-25g/500g)	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Otros ingredientes						
Cloruro de sodio	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Propilenglicol	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
Agua DI	28,50	28,50	28,50	28,50	28,50	28,50
Miristilo alcohol	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50

ES 2 993 565 T3

Fenoxietanol	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
25 %, LA NH3:	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Trisiloxano	70,50	68,00	58,00	58,00	58,00	33,00
Carbómero	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
EL-7040 hidro elastómero ¹	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00
DC-9040 elastómero ²	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
Total	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00
1 Caprilil meticona (y) PEG-12 dimeticona/PPG-20						
Polímero cruzado 2 polímero cruzado de <i>ciclopentasiloxano (y) dimeticona</i>						

Ejemplos: Tabla 7 Activos corticosteroides, antiproliferativos

Materiales	Ejemplo n.º 35 g/ lote 500 g	Ejemplo n.º 36 g/lote 500 g	Ejemplo n.º 37 g/lote 500 g	Ejemplo n.º 38 g/ lote 500 g
Activo:	Propionato de betametasona 0,25	Furoato de mometasona 0,05	Propionato de fluticasona 0,05	Calcipotriol 0,05
Agentes de barrera auxiliares				
Ácido lactobiónico	20,00	5,00	5,00	12,50
Gluconolactona	5,00	1,25	1,25	12,50
ABA totales (5-25g/500g)	25,00	6,25	6,25	25,00
Nicotinamida (5-25g/500g)	25,00	25,00	25,00	37,50
Otros ingredientes				
Cloruro de sodio	2,00	2,00	2,00	2,00
Glicerol	17,50	17,50	17,50	-
Propilenglicol	150,00	165,00	165,00	150,00
Agua DI	28,50	28,50	28,50	25,00
Miristilo alcohol	7,50	7,50	7,50	7,50
Fenoxietanol	2,50	2,50	2,50	2,50
Trisiloxano	59,75	63,7	63,70	68,45
Carbómero	2,00	2,00	2,00	2,00
Otros ingredientes				
Hidroelastómero EL-7040 ¹	120,00	120,00	120,00	120,00
Elastómero DC-9040 ²	60,00	60,00	60,00	60,00
Total	500,00	500,00	500,00	500,00
1 Caprilil meticona (y) PEG-12 dimeticona/polímero cruzado PPG-20				
2 Polímero cruzado de <i>ciclopentasiloxano (y) dimeticona</i>				

ES 2 993 565 T3

Ejemplos: Tabla 8 Control del procedimiento de composiciones de nicotinamida-PHA (peso diana, peso real)

Materiales	Ejemplo n.º 39	Ejemplo n.º 40	Ejemplo n.º 41	Ejemplo n.º 42	Ejemplo n.º 43	Orden de adición en control de procedimiento
Peso de la tara	360,51 (Σ v act)	360,48 (Σ v act)	359,38 (Σ v act)	359,91 (Σ v act)	379,36 (Σ v act)	
Cloruro de sodio	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,01	2,00, 2,00	2,00, 2,01	1
Agua DI	15,00, 15,01	28,50, 28,50	25,00, 25,00	25,00, 25,00	28,50, 28,51	2
Propilenglicol	150,00, 150,00	150,00, 150,00	200,00, 200,00	150,00, 150,01	150,00, 150,01	3
Glicerol	20,00, 20,02	17,50, 17,50	-	-	17,50, 17,53	4
Nicotinamida	25,00, 25,01	25,00, 25,00	50,00, 50,00	37,50, 37,50	25,00, 25,01	5
Verificación de peso (1-5)	(572,51 v 572,54)	(583,39 v 583,48)	(636,36 v 636,39)	(574,40 v 574,42)	(602,36 v 602,43)	IPC
pH (1-5)		-	5,977	5,928	5,972	IPC
Ácido lactobiónico (PHA)	25,00, 25,02	18,75, 18,75	12,50, 12,49	12,50, 12,49	12,50, 12,50	6a
Gluconolactona (PHA)	-	6,25, 6,27	12,50, 12,51	12,50, 12,50	12,50, 12,55	6b
Verificación de peso (1-6)	(597,46)	-	-	-	-	IPC
pH (1-6)	3,910	-	3,888	3,778	3,611	IPC
80 % Ácido láctico	-	-	-	-	-	7a
NH3 líquido al 25 %	0,73, 0,73	2,00, 2,00	1,10, 1,10	1,40, 1,40	1,60, 1,60	7b
NaOH al 25 %	-	-	-	-	-	7c
pH (1-7)	4,538	4,452	4,468	4,472	4,500	IPC
Fenoxietanol	2,50, 2,51	2,50, 2,49	2,50, 2,50	2,50, 2,50	2,50, 2,50	8
Alcohol miristílico	7,50, 7,51	7,50, 7,50	7,50, 7,51	7,50, 7,50	7,50, 7,50	9
Hidroelastómero EL-7040	120,00, 120,13	120,00, 120,29	94,50, 94,80	120,00, 120,04	120,00, 120,28	10
DC-9040 elastómero	60,00, 60,00	60,00, 60,12	48,00, 48,20	60,00, 60,08	60,00, 60,07	11
Carbómero	2,00, 2,01	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,00	12 (+1-9)
Trisiloxano	~70,27 (hasta el 100 %)	~57,58 (hasta el 100 %)	~42,40 (hasta el 100 %)	~67,10 (hasta el 100 %)	~58,40 (Hasta el 100 %)	13
pH crema (4,4-4,8)	4,550	4,402	4,466	4,502	4,431	IPC
Total	500,00g	500,00g	500,00g	500,00g	500,00g	

ES 2 993 565 T3

Ejemplos: Tabla 9 Control del procedimiento de las composiciones de nicotinamida-PHA (peso diana, peso real)

Materiales	Ejemplo n.º 44	Ejemplo n.º 45	Ejemplo n.º 46	Ejemplo n.º 47	Orden de adición en control de procedimiento
Peso de la tara	358,69 (Σ v act)	360,63 (Σ v act)	379,36 (Σ v act)	358,45 (Σ v act)	
Cloruro de sodio	2,00, 2,01	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,01	1
Agua DI	25,00, 25,00	25,00, 25,00	28,50, 28,55	15,00, 15,03	2
Propilenglicol	200,00, 200,00	150,00, 150,02	150,00, 150,01	200,00, 200,00	3
Glicerol	-	-	17,50, 17,57	-	4
Nicotinamida	50,00, 50,01	37,50, 37,51	25,00, 25,01	50,00, 50,00	5
Verificación de peso (1-5)	(635,71 v 635,71)	(575,10 v 575,16)	(602,49 v 602,50)	625,56 v 625,49	IPC
pH (1-5)	5,785	5,859	5,8768	-	IPC
Ácido lactobiónico (PHA)	25,00, 25,02	25,00, 25,00	25,00, 25,00	25,00, 25,02	6a
Gluconolactona (PHA)	-	-	-	-	6b
Verificación de peso (1-6)	-	-	-	-	IPC
pH (1-6)	4,040	3,969	3,856	4,064	IPC
80 % Ácido láctico	-	-	-	-	7a
NH3 líquido al 25 %	1,20, 1,21	1,10, 1,10	1,20, 1,19	-	7b
NaOH al 25 %				3,01,3,01	7c
pH (1-7)	4,800	4,663	4,648	5,089	IPC
Fenoxietanol	2,50, 2,51	2,50, 2,51	2,50, 2,50	2,50, 2,52	8
Miristilo alcohol	7,50, 7,51	7,50, 7,50	7,50,	7,50, 7,52	9
Hidroelastómero EL-7040	94,50, 94,67	120,00, 120,30	120,00, 120,20	94,50, 94,86	10
Elastómero DC-9040	48,00, 48,26	60,00, 60,36	60,00, 60,16	48,00, 48,32	11
Carbómero	2,00, 2,01	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,01	12
Trisiloxano	~42,29 (hasta el 100 %)	~67,23 (hasta el 100 %)	~58,81 (hasta el 100 %)	~51,45 (hasta el 100 %)	13
pH crema (4,4-4,8)	4,795	4,610	4,605	5,010	IPC
Total	500,00g	500,00g	500,00g	500,00g	

Ejemplos: Tabla 10 Control del procedimiento de las composiciones de nicotinamida-PHA (peso diana, peso real)

Materiales	Ejemplo n.º 48	Ejemplo n.º 49	Ejemplo n.º 50	Ejemplo n.º 51	Orden de adición en control de procedimiento
Peso de la tara	358,57 (Σ v act)	359,46 (Σ v act)	379,36 (Σ v act)	(Σ v act)	
Cloruro de sodio	2,00, 2,01	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,00	1
Agua DI	15,00, 15,01	15,00, 15,02	15,00, 15,01	15,00, 15,02	2
Propilenglicol	180,00,180,00	180,00,180,05	150,00,150,02	150,00,150,00	3

ES 2 993 565 T3

Glicerol	-	-	20,00, 20,00	20,00, 20,02	4
Nicotinamida	25,00, 25,00	25,00, 25,02	12,50, 12,50	12,50, 12,50	5
Verificación de peso (1-5)	(580,57 v 580,59)	(581,54 v 581,60)	(578,85 v 578,89)	(559,38 v 559,38)	IPC
pH (1-5)	-	-	-	-	IPC
Ácido lactobiónico (PHA)	25,00, 25,02	25,00, 25,01	25,00, 25,02	25,00, 25,00	6a
Gluconolactona (PHA)	-	-	-	-	6b
Verificación de peso (1-6)	(605,59 v 605,61)	(606,56 v 605,61)	(603,88 v 603,91)	(584,38 v 584,38)	IPC
pH (1-6)	3,976	3,997	3,779	3,773	IPC
80 % Ácido láctico	5,00, 5,02	5,00, 5,02	3,50, 3,51	3,50, 3,51	7a
NH3 líquido al 25 %	1,75, 1,75	1,75, 1,74	1,50, 1,49	1,50, 1,50	7b
NaOH al 25 %	-	-	-	-	7c
pH (1-7a) (1-7b)	(3,813) (4,676)	(3,815) (4,695)	(3,650) (4,446)	(3,653) (4,547)	IPC
Fenoxietanol	2,50, 2,51	2,50,2,51	2,50, 2,51	2,50, 2,51	8
Alcohol miristílico	7,50, 7,50	7,50, 7,50	7,50, 7,51	7,50, 7,50	9
Hidroelastómero EL-7040	99,33, 99,46	99,33, 99,38	114,00,114,16	114,00,114,33	10
Elastómero DC-9040	49,67, 49,81	49,67, 49,80	57,00, 57,32	57,00, 57,21	11
Carbómero	2,00, 2,01	2,00, 2,01	2,0, 2,02	2,0, 2,02	12
Trisiloxano	-85,25 (hasta el 100 %)	-85,25 (hasta el 100 %)	-87,50 (hasta el 100 %)	-87,50 (hasta el 100 %)	13
pH crema (4,4-4,8)	4,574	4,581	4,435	4,454	IPC
Total	500.00 g de muestras duplicadas		500.00 g de muestras duplicadas		

Ejemplos: Tabla 11 Control del procedimiento de las composiciones de nicotinamida-PHA (peso diana, peso real)

Materiales	Ejemplo n.º 52	Ejemplo n.º 53	Ejemplo n.º 54	Ejemplo n.º 55	Ejemplo n.º 56	Orden de adición en control de procedimiento
Peso de la tara	379,17 (Σ v act)	359,77 (Σ v act)	357,98 (Σ v act)	358,82 (Σ v act)	357,98 (Σ v act)	
Cloruro de sodio	2,00, 2,01	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,00	1
Agua DI	15,00, 15,00	15,00, 15,01	15,00, 15,02	12,50, 12,52	20,00, 20,01	2
Propilenglicol	150,00, 150,03	150,00, 150,02	150,00, 150,00	150,00, 150,02	175,00, 175,01	3
Glicerol	20,00, 20,02	10,00, 10,00	0,00, 0,00	25,0, 25,00	-	4
Nicotinamida	12,50, 12,50	12,50, 12,50	12,50, 12,50	50,00, 50,02	50,00, 50,00	5
Verificación de peso	(578,76 v	-	-	-	630,00 v	IPC

ES 2 993 565 T3

(1-5)	578,73)				630,06	
pH (1-5)		-	-		3,865	1PC
Ácido lactobiónico (PHA)	25,00, 25,02	25,00, 25,11	25,00, 25,02	25,00, 25,00	25,00, 25,00	6a
Gluconolactona (PHA)	-	-	-	-	-	6b
Verificación de peso (1-6)	-	-	-	-	-	IPC
pH (1-6)	3,747	-	-	-	-	IPC
80 % Ácido láctico	3,50, 3,52	3,50, 3,50	3,50, 3,55	-	-	7a
NH3 líquido al 25 %	1,50, 1,52	1,50, 1,50	1,50, 1,50	1,10, 1,10	1,10, 1,10	7b
NaOH al 25 %	-	-	-			7c
pH (1-7)	4,460	4,476	4,454	-	-	IPC
Fenoxietanol	2,50, 2,51	2,50, 2,51	2,50, 2,53	2,50, 2,51	2,50, 2,51	8
Alcohol miristílico	7,50, 7,50	7,50, 7,51	7,50, 7,50	7,50, 7,63	7,50, 7,50	9
EL-7040 Hidro elastómero	114,00, 114,23	114,00, 114,00	114,00, 114,08	102,00, 102,23	90,00, 90,15	10
Elastómero DC-9040	57,00, 57,13	57,00, 57,00	57,00, 57,27	54,90, 54,95	25,00, 25,12	11
Carbómero	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,00	2,00, 2,02	12 (+1-9)
SOLAVEIL CTP-7- PW-(LK)	-	-	-	12,50, 12,51	25,00, 25,00	13
Trisiloxano	-87,46 (hasta el 100 %)	-97,50 (hasta el 100 %)	-107,50 (hasta el 100 %)	-53,00	74,70	14
pH crema (4,4-4,8)	4,515	4,463	4,482	4,750	4,580	IPC
IKA Helipath SP11 10rpm mPas	19.000	14.400	10.500	36.300	-	IPC
Total	500,00g	500,00g	500,00g	500,00g	500,00g	

Las realizaciones descritas anteriormente se han dado solo a modo de ejemplo, y el lector experto naturalmente apreciará que se podrían hacer muchas variaciones a las mismas sin apartarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para aplicación tópica que comprende:

un agente activo primario para el tratamiento tópico de la piel, y

una combinación restauradora de la barrera cutánea que mejora la adherencia del usuario de:

5 un 1,0 a un 5 % p/p de nicotinamida;

un 1,0 a un 5 % p/p de polihidroxiácido;

un 10 a un 60 % p/p de un potenciador del coeficiente de partición (potenciador PC), que tiene una estructura de la fórmula general: $C_nH_{2n+2}O_2$ donde n representa un número entero de 3 a 5 inclusive;

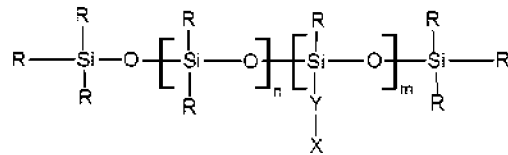
10 un potenciador del coeficiente de difusión (potenciador de DC) seleccionado del grupo que consiste en un ácido graso de cadena lineal C_{12} a C_{14} y un alcohol primario de cadena lineal C_{14} ;

una primera mezcla de macrómeros de dimeticona que incluye un macrómero de dimeticona y un emoliente de hidrocarbilmethylsiloxano seleccionado de entre el grupo que consiste en un alquilmethylsiloxano, un arilmethylsiloxano y un alquilarilmethylsiloxano, y

15 una segunda mezcla de macrómeros de dimeticona que incluye un compuesto de metil siloxano y un macrómero de dimeticona reticulado;

donde la composición comprende menos del 15 % de agua en peso.

2. La composición según la reivindicación 1, donde la primera mezcla de macrómeros de dimeticona incluye un macrómero de poliglicol dimeticona, que comprende en general un compuesto de la siguiente estructura:



20 donde R representa H o un grupo hidrocarbilo, en particular un grupo alquilo C_1 a C_6 ;

Y representa un grupo hidrocarbilo, en particular un grupo alquilo C_1 a C_6 ;

X representa una amina, un grupo amino cuaternario o una funcionalidad ácida.

M y n representan independientemente un número entero de 1 a 50.

25 3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición comprende de 5 a 45 % p/p de la primera mezcla de macrómero de dimeticona, típicamente de 10 a 40 % p/p, en general de 20 a 30 % p/p, y/o comprende de 5 a 45 % p/p de la segunda mezcla de macrómero de dimeticona, típicamente de 10 a 40 % p/p, en general de 20 a 30 % p/p, adecuadamente donde la primera mezcla de macrómero de dimeticona incluye un macrómero de dimeticona que tiene un peso molecular promedio en número de más de 1000 (típicamente más de 2000) y un emoliente de hidrocarbilmethylsiloxano (en general un alquilmethylsiloxano) que tiene un peso molecular promedio en número de menos de 500.

4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la primera mezcla de macrómeros de dimeticona incluye:

35 (a) un macrómero de poliglicol dimeticona reticulado con un compuesto de óxido de polialquileno (en general un compuesto de polietilenglicol, un compuesto de polipropilenglicol o un copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno) o reticulado con un dieno, en general donde la primera mezcla de macrómero de dimeticona incluye un macrómero de poliglicol dimeticona seleccionado del grupo que consiste en polímero reticulado de PEG dimeticona PPG y polímero reticulado de PEG dimeticona bis-isoalquilo PPG; o

40 (b) un macrómero de poliglicol dimeticona que comprende uno o más grupos colgantes de la estructura principal de dimeticona, siendo dicho(s) grupo(s) colgante(s) un grupo óxido de polialquileno (en general un compuesto de polietilenglicol, un compuesto de polipropilenglicol o un copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno), en general donde el macrómero de poliglicol dimeticona incluye un grupo colgante de polietilenglicol y un grupo colgante de polipropilenglicol de la estructura principal de dimeticona.

5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un macrómero de dimeticona funcionalizado con ácido pirrolidona carboxílico.

6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:
- (a) la segunda mezcla de macrómero de dimeticona incluye un compuesto de metil siloxano que tiene un peso molecular promedio en número de menos de 1000 y un macrómero de polialquilsiloxano diol dimeticona reticulado que tiene un peso molecular promedio en número de más de 1000, en general de más de 2000; y/o
- 5 (b) la primera mezcla de macrómero de dimeticona comprende del 5 al 30 % p/p de macrómero de poliglicol dimeticona, típicamente del 10-20 % p/p en general del 12-19 % p/p; y/o donde la segunda mezcla de macrómero de dimeticona comprende del 5 al 30 % p/p de macrómero de dimeticona reticulado, típicamente del 10-20 % p/p en general del 12-19 % p/p.
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye menos de 0,05 % p/p de agua o sustancialmente sin agua.
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polihidroxiácido se selecciona de ácido lactobiónico, gluconolactona o galactosa y cualquier mezcla de estos.
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un segundo potenciador/codisolvente de PC mutuamente miscible seleccionado del grupo que consiste en un alcohol, éter-alcohol, diol, triol o alquil pirrolidona, adecuadamente seleccionado del grupo que consiste en un diol de la fórmula general $C_nH_{2n+2}O_2$ donde n representa un número entero mayor que 6; un alcohol de la fórmula general $C_nH_{2n+2}O$, donde n representa un número entero 2 o 3; un éter-alcohol de la fórmula general $C_nH_{2n+2}O_3$ o $C_nH_{2n+2}O_2$ donde n representa un número entero de 1 a 10 o un alquil pirrolidona; en general donde el segundo potenciador/codisolvente de PC mutuamente miscible es glicerol o N-metil pirrolidona.
10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:
- (a) 25 a 45 % p/p de potenciador de PC; y/o que incluye menos del 10 % p/p de potenciador del coeficiente de difusión, en general menos del 5 % p/p, óptimamente 0,5-2 % p/p; y/o
- (b) del 25 al 45 % p/p del potenciador de PC; y/o que incluye menos del 0,5-2 % p/p del potenciador del coeficiente de difusión, en general menos del 0,25 % p/p, óptimamente del 0,01-0,25 %, por ejemplo; donde se requiere la retención del activo primario en el estrato córneo; y/o
- 25 (c) un disolvente altamente volátil seleccionado del grupo que consiste en hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano, ciclopentasiloxano, etanol, alcohol isopropílico y agua.
11. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el pH del producto está en el intervalo de 4,4-6,00 y /o el pH de equilibrio está en el intervalo de pH 3-4.
12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente activo se selecciona de
- (a) el grupo que consiste en retinoides, agentes bloqueantes metabólicos del ácido retinoico (RAMBA - *retinoic acid metabolic blocking agents*), cannabinoides, incluidos el tetrahidrocannabinol y el cannabidiol, alfa y beta hidroxiácidos y polímeros, ácido lactobiónico, gluconolactona, compuestos modificadores de la respuesta inmunitaria, ácido tranexámico, calcipotriol (también conocido como calcipotrieno) calcidiol, cal- citriol, calcipotrieno, paricalcitol, 22-oxacalcitriol, dihidrotaquisterol, calciferol, nicotinamida, corticosteroides, esteroides anabólicos, estrógenos, anti-rosácea, agentes, antihistamínicos, agentes antibacterianos, agentes antiacné, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes citotóxicos para su uso en queratosis actínicas, cánceres de células basales y células escamosas y melanoma, psoralenos, agentes contra la alopecia, antiandrógenos, agentes antipruriginosos, agentes queratolíticos, agentes aclarantes y despigmentantes de la piel, ditranol, antisépticos, anestésicos, analgésicos, neuropatías, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes vasoactivos y agentes para combatir la piel seca y envejecida, o;
- 35 (b) nicotinamida al 5-10 % en peso.
13. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente activo primario no es ácido tranexámico en combinación con nicotinamida 1-5 % en peso y PHA 1-5 % en peso.
14. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en terapia.
15. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en:
- a) la prevención, alivio o tratamiento de una afección médica del cuerpo humano o animal, donde la afección médica está causada por o asociada con uno o más de dolor y/o inflamación, pigmentación, prurito, acné, eccema, psoriasis, rosácea, enfermedades de formación de ampollas en la piel, tales como penfigoide ampolloso, erupción del pañal, piel seca, afecciones microbianas, incluidas infecciones fúngicas y/o bacterianas, tales como infecciones de la piel, incluidas infecciones por levaduras y dermatofitos, infecciones virales de la piel o la mucosa, verrugas, piel seca o envejecida, hipoandrogenismo, afecciones inmunológicas,
- 50

manchas solares, queratosis actínica, cánceres de piel de células basales y células escamosas y melanoma, alopecia y dermatitis debido a la radioterapia; o

(b) el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel como eccema, psoriasis, acné, penfigoide ampolloso y rosácea, cuando el agente activo es un inhibidor de PARP-1, preferiblemente nicotinamida; o

5 (c) la quimioprevención de queratosis actínicas, cánceres de piel de células basales y células escamosas y melanoma cuando el agente activo es un inhibidor de PARP-1, preferiblemente nicotinamida; o

(d) la quimioprevención de queratosis actínicas, cánceres de piel de células basales y células escamosas y melanoma cuando el agente activo es un inhibidor de PARP-1, preferiblemente nicotinamida en combinación con un bloque UV inorgánico o hidrófilo de amplio espectro; o

10 (e) el tratamiento de queratosis actínicas y melanoma cuando el agente activo es un inhibidor de PARP-1, preferiblemente nicotinamida; o

(f) el tratamiento de queratosis actínicas y melanoma cuando el agente activo es un inhibidor de PARP-1, preferiblemente nicotinamida en combinación con un bloqueador UV inorgánico o hidrófilo de amplio espectro; o

15 (g) la quimioprevención de la dermatitis por radiación cuando el agente activo es un inhibidor de PARP-1, preferiblemente nicotinamida; o

(h) el tratamiento de la pigmentación de la piel cuando el agente activo es un inhibidor de la transferencia de melanosomas, preferiblemente nicotinamida.

Figura 1

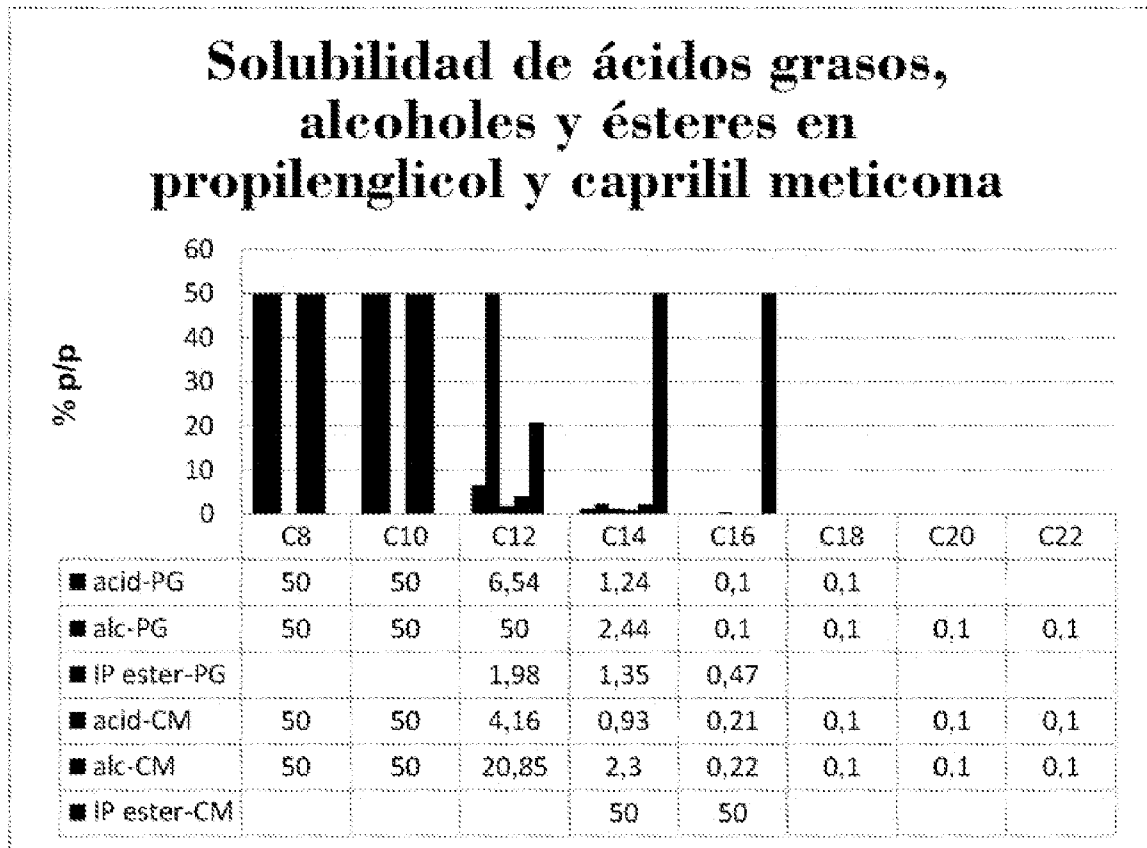


Figura 2

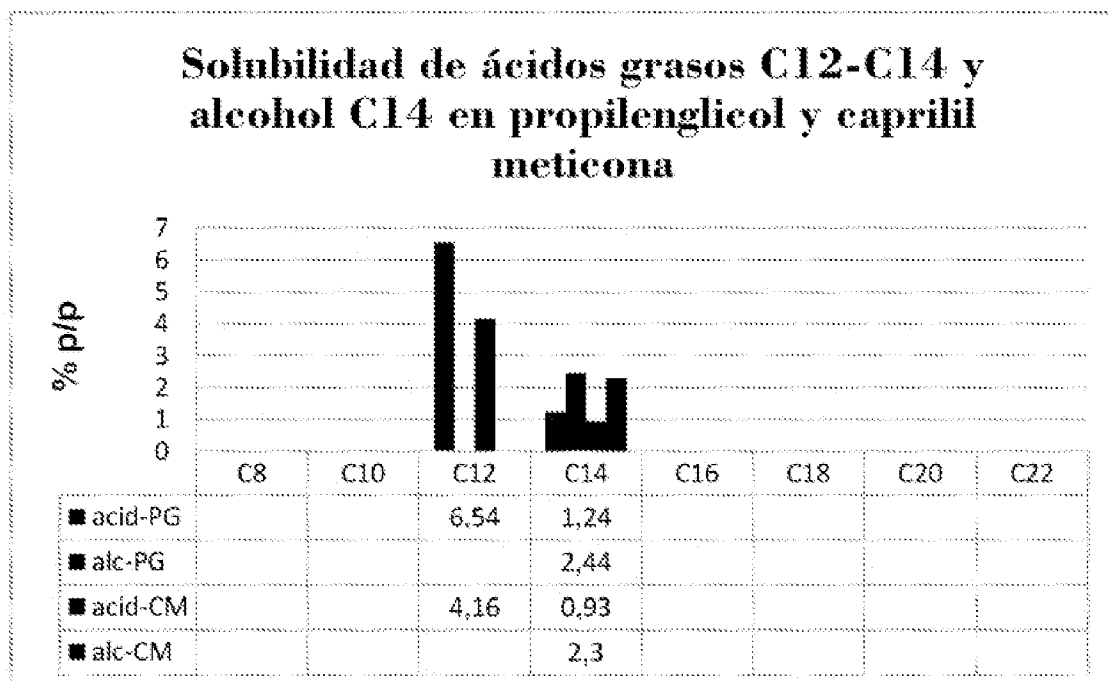


Figura 3

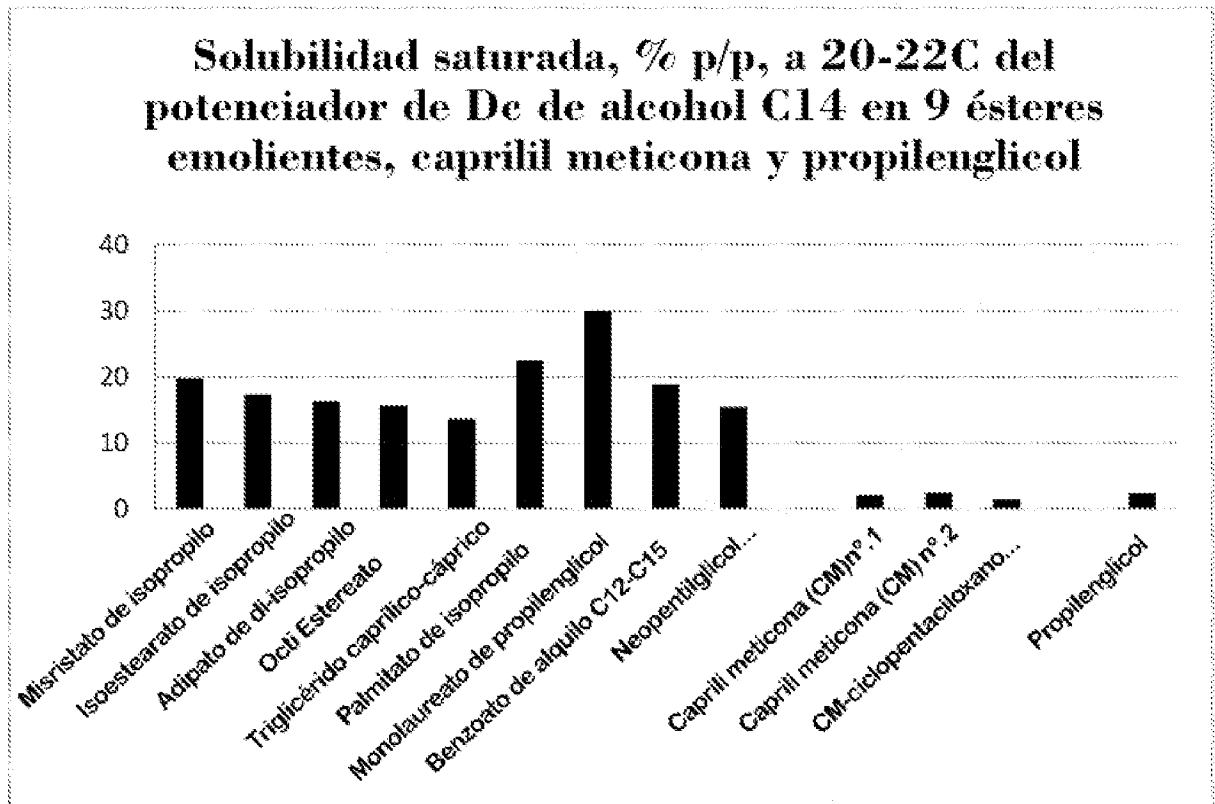
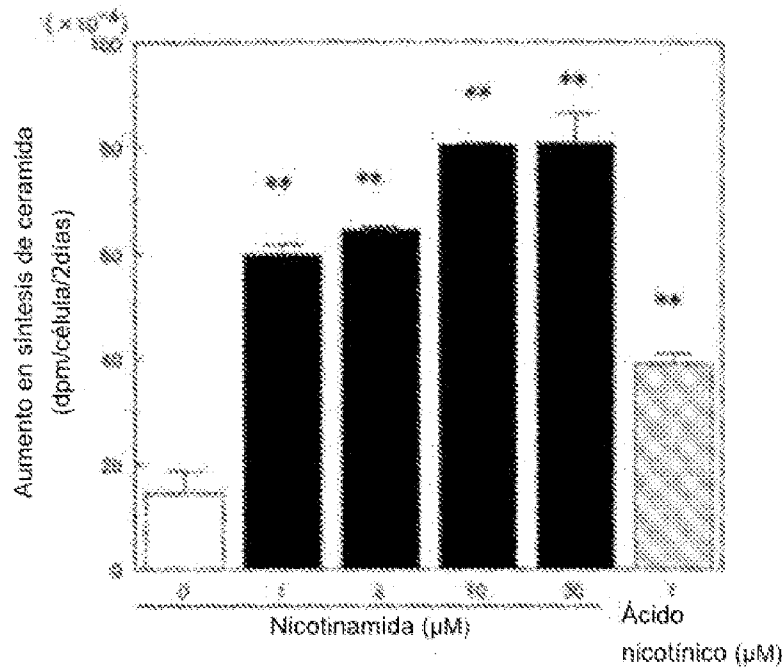


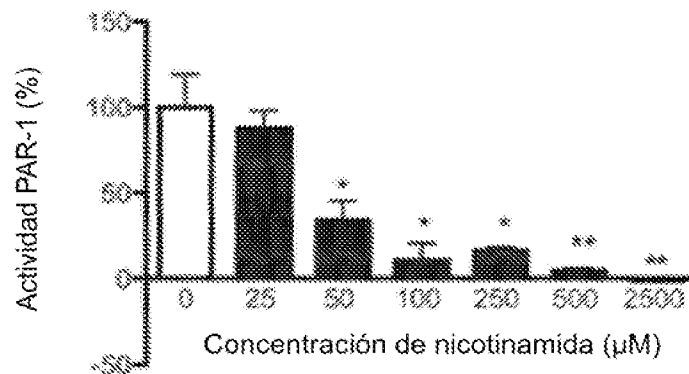
Figura4

Figura4a



La nicotinamida aumenta la síntesis de ceramida de forma dependiente de la dosis. Se añadió nicotinamida ($1-30 \mu\text{mol L}^{-1}$) al cultivo durante 5 días. La síntesis de ceramida se midió mediante la incorporación de [^{14}C]-serina en la ceramida durante 6 días (ver Material y métodos. Media \pm EEM; $n=3$; $**P < 0,01$. Comparación múltiple de Dunnett dpm, desintegraciones por min.

Figura4b



La nicotinamida inhibe de forma dosis-respuesta la actividad de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP)-1. La nicotinamida en una concentración $\geq 50 \mu\text{M}$ inhibió la (PARP)-1, evaluada con un ensayo de actividad quimioluminiscente ($n = 8$ para el control positivo; $n = 12, 12, 4, 6, 5$ y 6 para la nicotinamida en concentraciones de 25 a $2500 \mu\text{M}$, respectivamente; $*P < 0,01$; $**P < 0,001$; ANOVA unidireccional en comparación con el control).

Figura 5

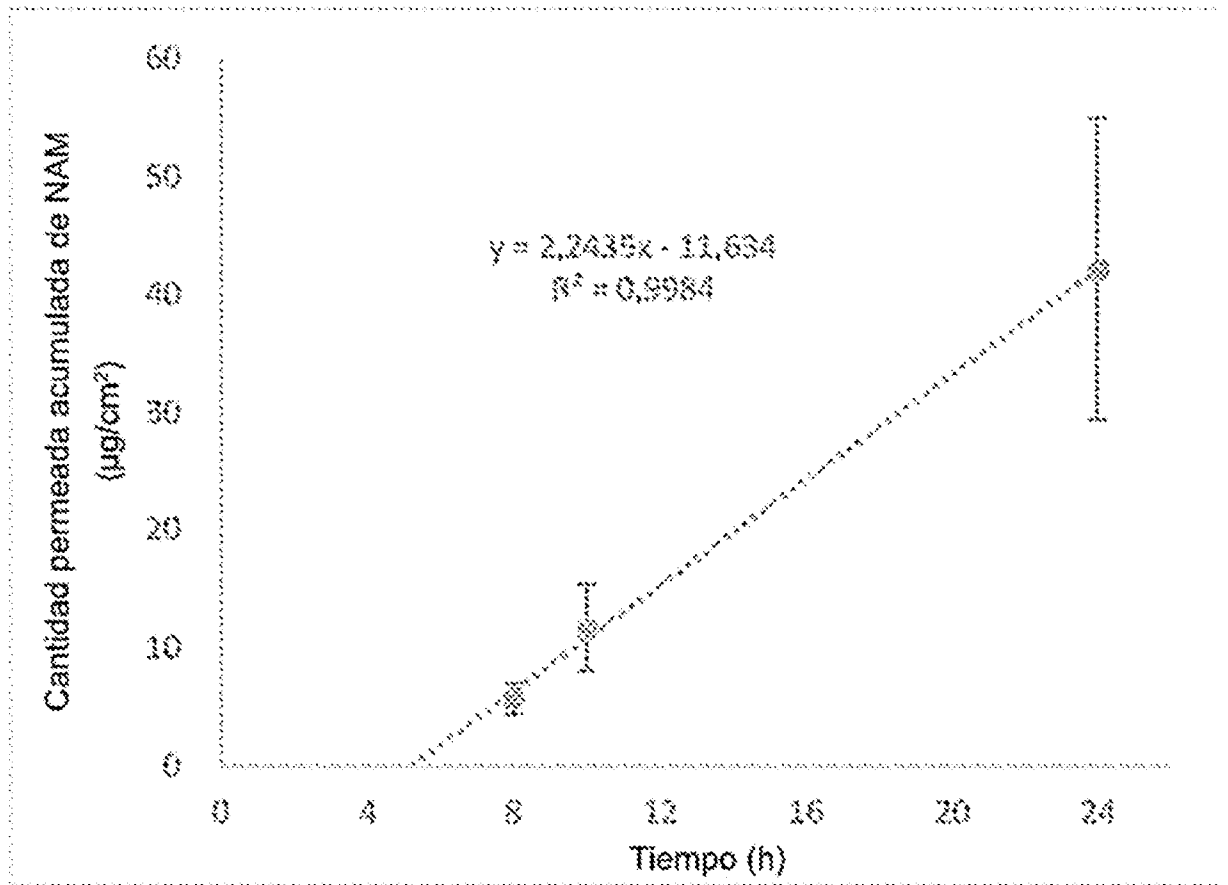


Figura 6

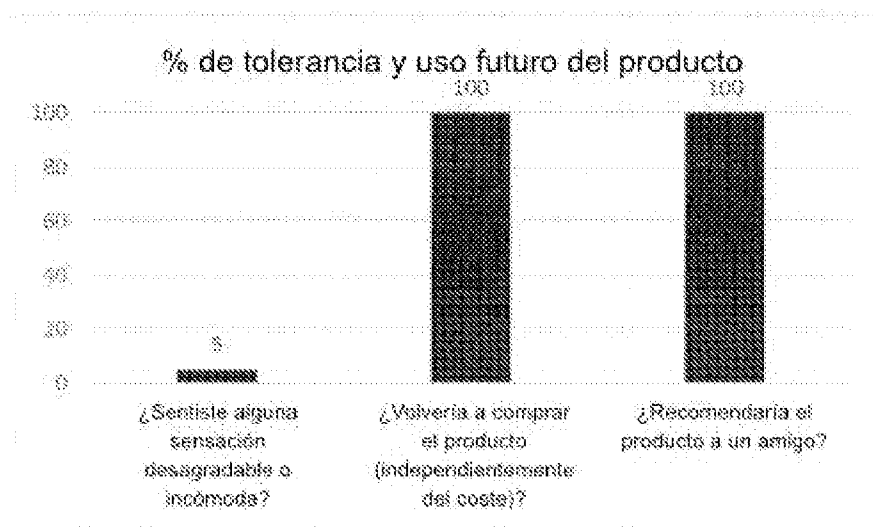
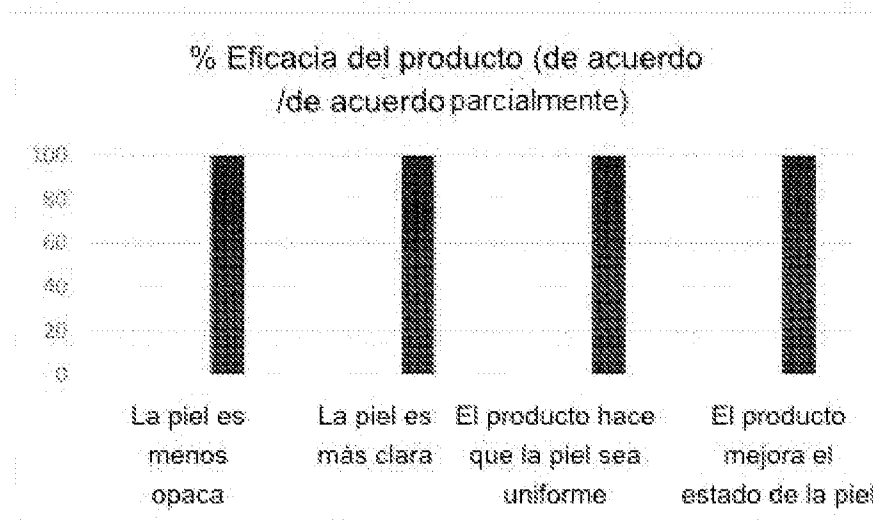
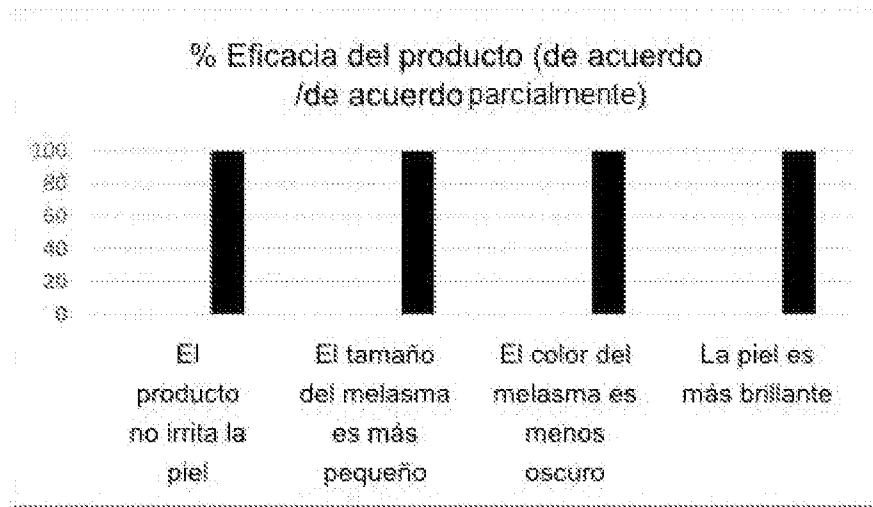
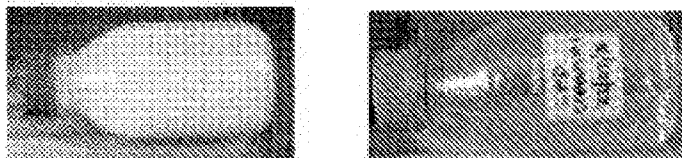
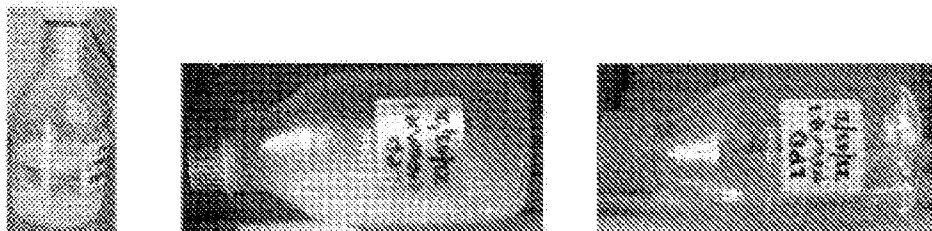


Figura 7

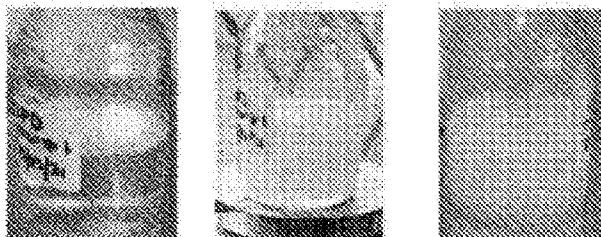
Figuras 7.1a y 7.1b:



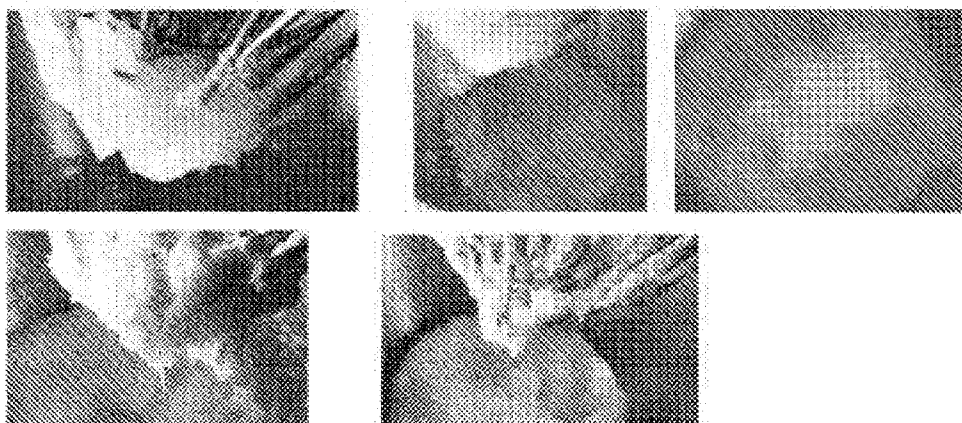
Figuras 7.2a, 7.2b y 7.2c:



Figuras 7.3a, 7.3b y 7.3c:



Figuras 7.4a, 7.4b, 7.4c, 7.4d y 7.4e:



Figuras 7.5a y 7.5b:

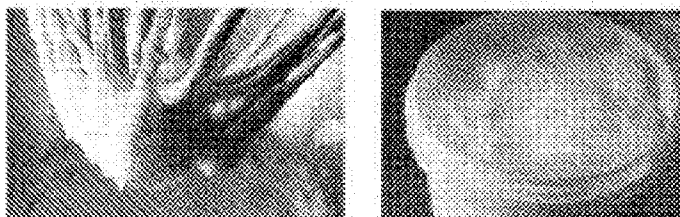


Figura 8

Figura 8a:

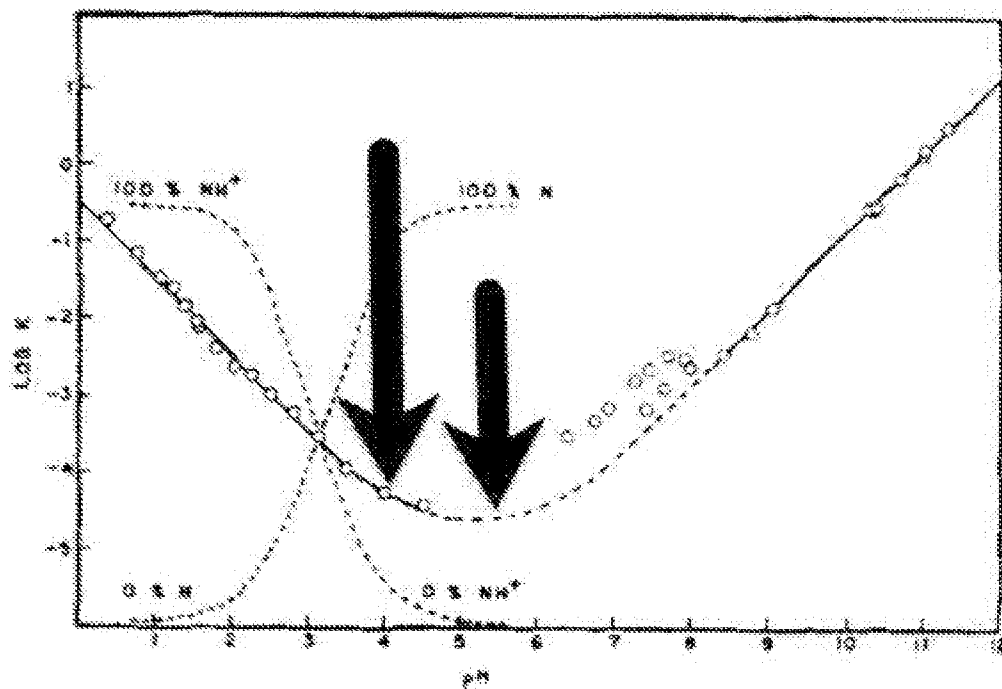
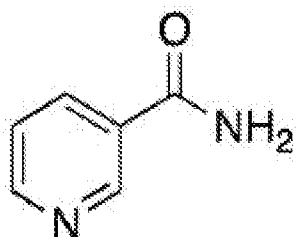


Figura 8b:

