

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 985 790**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01) A61K 31/192	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01) A61K 31/196	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01) A61K 31/197	(2006.01)
A61K 8/365	(2006.01) A61K 31/455	(2006.01)
A61K 8/368	(2006.01) A61K 31/573	(2006.01)
A61K 8/42	(2006.01) A61K 31/575	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01) A61K 31/60	(2006.01)
A61Q 19/00	(2006.01) A61K 31/7056	(2006.01)
A61K 47/24	(2006.01) A61K 8/55	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01) A61K 31/167	(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2014 PCT/SE2014/050546**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14178789**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2014 E 14792127 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024 EP 2991681**

(54) Título: **Composición tópica y portador para la administración de principios activos farmacéuticos o cosméticos**

(30) Prioridad:

03.05.2013 SE 1300318

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2024

(73) Titular/es:

**EMOLLIVET AB (100.0%)
Östra Hamngatan 1
41110 Göteborg, SE**

(72) Inventor/es:

**HERSLÖF, BENGT y
HOLMBÄCK, JAN**

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 985 790 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 tópica y portador para la administración de principios activos farmacéuticos o cosméticos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas o cosméticas tópicas que comprenden un portador farmacéutico o cosmético, a métodos para su fabricación y al uso de dicha composición.

10 Antecedentes de la invención

En el campo farmacéutico y cosmético de las formulaciones tópicas hay una necesidad de un portador capaz de incorporar un agente farmacológico o cosméticamente activo. Además hay una necesidad de una composición tópica correspondiente para su administración que comprenda el agente farmacológico o cosméticamente activo. Es deseable que la composición pueda aplicarse sobre la piel para formar una capa coherente delgada. Para facilitar la aplicación, tal como mediante pulverización, la composición debe ser de baja viscosidad. La composición debe facilitar además la deposición de agentes farmacológico o cosméticamente activos en la piel. La composición debe tener también una vida útil de almacenamiento aceptable.

20 El documento WO 2010/036947 A2 da a conocer una composición farmacéutica a base de lípidos para la administración tópica que comprende uno o más lípidos y uno o más compuestos farmacéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en finasterida, duasterida, minoxidil, anfotericina B y tacrolimús.

25 El documento EP 1 787 658 A1 da a conocer una formulación de liberación sostenida para la administración subcutánea o intramuscular, que comprende inhibidor análogo de somatostatina de la hormona del crecimiento, alcohol C₁-C₈, fosfolípido y éster alquílico C₁-C₄ de ácido graso.

30 El documento JP 2008-163010 da a conocer una disolución de reserva no acuosa que contiene fosfátido (fosfolípido) y alcohol alifático C₂-C₅, combinado con un propelente que contiene el 50% en peso o más de dimetil éter. La disolución de reserva puede contener del 0,005 al 4% en peso de fosfátido.

35 El documento US 2002/0076423 se refiere a formulaciones cosméticas o dermatológicas refrescantes que reducen las reacciones secundarias de la piel al efecto de la radiación UV, que contienen quitosano y lecitina. Las composiciones ejemplificadas son emulsiones que contienen al menos el 25% de agua. El documento DE 40 21 084 C1 describe una composición tópica que comprende el 1-10% de fosfolípido, el 0,1-20% de alcohol, el 1-5% de urea y un gran exceso de agua en disolución acuosa.

Divulgación de la invención

40 Es un objeto de la invención proporcionar un portador y una composición, que pueda aplicarse fácilmente sobre la piel, tal como mediante pulverización.

45 Es todavía un objeto de la invención proporcionar un portador capaz de incorporar un agente farmacológico y cosméticamente activo.

Es todavía un objeto de la invención proporcionar una composición capaz de formar una capa coherente estable sobre la piel de un animal, tal como un mamífero, incluyendo los humanos.

50 Es todavía un objeto de la invención proporcionar una composición en la que los componentes sea física y químicamente estables durante una vida útil de almacenamiento aceptable. Objetos adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de los ejemplos.

55 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable que comprende un portador farmacéutico o cosmético que comprende desde el 1% en peso hasta el 55% en peso de un fosfolípido; un alcohol C₂-C₄ seleccionado del grupo que consiste en etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y t-butanol; un agente queratolítico seleccionado del grupo que consiste en ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, alantoína, urea y azufre; hasta el 2% en peso de agua; y un agente farmacológico o cosméticamente activo disuelto en dicho portador, composición que es un líquido transparente, y pudiendo pulverizarse dicha composición mediante un dispositivo de bomba.

65 Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica o cosmética tópica que comprende un portador tal como se da a conocer en el presente documento, y un agente farmacológico o cosméticamente activo disuelto en el mismo. La composición farmacéutica o cosmética tópica de la invención puede formarse mediante un método que comprende:(a) proporcionar dicho portador; (b) mezclar un agente farmacéutica o

cosméticamente activo; (c) agitar dicha mezcla obtenida en la etapa (b), opcionalmente bajo calentamiento, hasta que se haya formado un líquido transparente.

La presente invención se basa en el conocimiento de que un alcohol inferior, en particular un alcohol C₂-C₄, 5 puede usarse ventajosamente como componente de evaporación, en particular el único componente de evaporación, de una composición para administración tópica que comprende un fosfolípido, un agente queratolítico y un agente farmacológico o cosméticamente activo. El alcohol inferior preferido incluye etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y t-butanol.

10 Los fosfolípidos de la invención incluyen, pero no se limitan a, un fosfolípido de calidad farmacéutico o cosmética comercial, y pueden ser naturales o sintéticos. Un experto en la técnica es consciente de que un fosfolípido de fuentes comerciales comprende cantidades sustanciales de otros lípidos. Un fosfolípido útil según la invención puede contener cantidades sustanciales de lípidos no polares. Puede estar compuesto de hasta 15 aproximadamente el 50% en peso de mono-, di- y triglicéridos. Los fosfolípidos naturales incluyen, pero no se limitan a, lecitinas de habas de soja, semillas de colza, semillas de girasol y huevos. Un fosfolípido preferido de la invención es fosfatidilcolina (PC), un constituyente principal de las membranas celulares.

20 Los agentes queratolíticos de la invención incluyen α- y β-hidroxiácidos, seleccionados del grupo que consiste en ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico y ácido salicílico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los agentes queratolíticos preferidos de la invención son alantoína, urea y azufre. Un agente queratolítico particularmente preferido es urea. Los portadores y las composiciones de la invención son fluidos incoloros, amarillo claro o amarillo parduzco transparentes que pueden almacenarse durante largos períodos de tiempo, incluso a temperaturas elevadas, tales como 30°C o 40°C, sin cambio en el aspecto físico, tal como precipitación, turbidez o separación de fases.

25 25 El aspecto transparente y la baja viscosidad del portador y de la composición de la invención parecen deberse a la incapacidad de los fosfolípidos para formar cristales líquidos liotrópicos, tal como lamelares y hexagonales de alta viscosidad en el sistema de disolventes usado. El portador y la composición farmacéutica o cosmética de la invención son transparentes y de baja viscosidad incluso a concentraciones de fosfolípido de hasta el 50-30 60% en peso. Por el contrario, las composiciones de fosfolípido que corresponden a las de la invención, pero que contienen cantidades sustanciales de agua, son dispersiones ligeramente viscosas a concentraciones de lípidos polares bajas o geles espesos a concentraciones de lípidos polares mayores. La alta viscosidad de la última composición no permite la administración mediante pulverización.

35 35 La baja viscosidad del portador y de la composición de la invención les convierte en adecuados para la pulverización mediante un dispositivo de bomba en lugar de usando propelentes y recipientes presurizados.

40 El agente farmacológicamente activo de la invención se selecciona del grupo que consiste en: agente antimicrobiano, antibiótico; agente antimicótico; agente antibacteriano; agente antifúngico; agente antiviral; antiséptico; antiflogístico; agente antiprurítico; agente antipsoriásico; agente antitusivo; agente antialopecia; 45 agente antiacné; agente antiinflamatorio; antiflogísticos; analgésico; agente antiúlceras; anestésico local; agente modificador de la respuesta inmunitaria.

50 Más particularmente, el agente farmacológicamente activo de la invención se selecciona de: agentes 45 antibacterianos, tales como oxitetraciclina, ácido fusídico, gentamicina, mupiroicina, retapamulina (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); agente antimicóticos, tales como nistatina, clotrimazol, miconazol, econazol, ketoconazol, bifonazol, y combinaciones de imidazol y derivados de triazol, ciclopinox, terbinafina, fluconazol y amorofina (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); agentes antivirales, tales como aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famaciclovir, foscarnet 55 (fosfonoformato de sodio hexahidratado) y docosanol (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); antisépticos, tales como clorhexidina, cloruro de benzalconio y peróxido de hidrógeno; agentes antiinflamatorios (glucocorticoïdes), tales como hidrocortisona, clobetasona, triamcinolona, betametasona, mometasona, desonida, prednisolona y clobetasol (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de las mismas); antiflogísticos/analgésicos (NSAID), tales como ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, capsaicina y nicotinato (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); agentes antipruríticos, tales como glucocorticoïdes, por ejemplo, hidrocortisona, clobetasona, clobetasol, desonida, mometasona y betametasona, y anestésicos locales, por ejemplo, lidocaína, prilocaina, ropivacaína, mepivacaína, bupivacaína, levobupivacaína, benzocaína y tetracaína (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de las mismas); agentes antipsoriásicos, tales como calcipotriol, calcitriol, 7-deshidrocolesterol, colecalciferol, maxacalcitol, doxercalciferol, paricalcitol, inecalcitol, eldecalcitol, tacalcitol, 60 betametasona y ciclosporina A (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); agentes para el tratamiento de un ecema y dermatitis atópica: tacrolimus y pimecrolimus (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); agentes antiglaucomatosos, tales como timolol, betaxolol, latanoprost, bimatoprost y travoprost (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); agentes para la 65 disfunción eréctil, tal como alprostadilo (prostaglandina E1) (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); agentes anticaspa, tales como sulfuros de selenio, piroctona oleamina y ketoconazol; agentes

5 antialopecia, tales como minoxidil (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); agentes antiacné, tales como retinol, tretinoína (ácido retinoico), isotretinoína, adapaleno, motretinida, peróxido de benzoílo, clindamicina-ácido azelaico y ácido láurico (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); agentes de curación de heridas, tales como ácido pantoténico y ácido fusídico (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos); hormonas esteroideas, tales como prednisona, dexametasona, estradiol, triamcinolona, fludrocortisona, testosterona, diestilbestrol; hormonas peptídicas, tales como oxitocina, LL-37, DPK-060 y PXL-01 (y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de las mismas).

10 El agente cosméticamente activo de la invención se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: antitranspirante; agente antisudoral; agente anticaspa; deslizante y agente hidratante.

15 Según un aspecto de la invención, el portador farmacéutico o cosmético comprende o consiste sustancialmente en del 30% en peso al 75% en peso de un fosfolípido, desde el 20% en peso hasta el 60% en peso de un alcohol C₂ a C₄, desde el 0,05% en peso hasta el 10% en peso de un agente queratolítico, y opcionalmente el 1-2% en peso de agua, sumando el 100%.

20 Según otro aspecto de la invención, el portador farmacéutico o cosmético comprende o consiste sustancialmente en del 30% en peso al 65% en peso de un fosfolípido, desde el 30% en peso hasta el 60% en peso de un alcohol C₂ a C₄, desde el 0,05% en peso hasta el 10% en peso de un agente queratolítico y opcionalmente el 1-2% en peso de agua, sumando el 100%.

25 Según otro aspecto de la invención, la relación en peso de fosfolípido con respecto a alcohol C₂ a C₄ del portador es de desde 1,5:1 hasta 1:1,5 o desde 1,2:1 hasta 1:1,2, tal como aproximadamente 1:1, consistiendo el portador en el 90% en peso o más de fosfolípido y alcohol C₂ a C₄ en combinación, en el 10% en peso o menos de un agente queratolítico y, opcionalmente, en hasta el 1% en peso o hasta el 2% en peso de agua, sumando los contenidos combinados el 100%.

30 Según otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica o cosmética de la invención comprende o consiste sustancialmente en del 30% en peso al 75% en peso de fosfolípido, desde el 20% en peso hasta el 60% en peso de alcohol C₂ a C₄, desde el 0,05% en peso hasta el 10% en peso de un agente queratolítico, desde el 0,001% en peso hasta el 5% en peso, excepcionalmente hasta el 8% en peso, de agente farmacológica o cosméticamente activo, y opcionalmente el 1-2% en peso de agua, sumando el 100%.

35 Según otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica o cosmética comprende o consiste sustancialmente en del 40% en peso al 65% en peso de un fosfolípido, desde el 30% en peso hasta el 60% en peso de un alcohol C₂ a C₄, desde el 0,05% en peso hasta el 10% en peso de un agente queratolítico, desde el 0,001% en peso hasta el 5% en peso, excepcionalmente hasta el 8% en peso, de un agente farmacológica o cosméticamente activo y opcionalmente el 1-2% en peso de agua, sumando el 100%.

40 Según otro aspecto de la invención, la relación en peso de fosfolípido con respecto a alcohol C₂ a C₄ de la composición farmacéutica o cosmética es de desde 1:1,5 hasta 1,5:1 o desde 1:1,2 hasta 1,2:1, tal como aproximadamente 1:1, consistiendo la composición en el 85% en peso o más de fosfolípido y alcohol C₂ a C₄ en combinación, en el 10% en peso o menos de agente queratolítico, en hasta el 5% en peso y, excepcionalmente, hasta el 8% en peso de agente farmacológica o cosméticamente activo y, opcionalmente, en hasta el 1% en peso o hasta el 2% en peso de agua, sumando los componentes combinados el 100%.

45 Según un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica o cosmética tópica que comprende un portador farmacéutico o cosmético que comprende

50 al menos el 3% en peso de un fosfolípido;
al menos el 20% en peso de un alcohol C₂-C₄;
al menos el 0,05% en peso de un agente queratolítico; y
55 opcionalmente, que comprende hasta el 2% en peso de agua; y un agente farmacológica o cosméticamente activo disuelto en dicho portador.

60 En una realización de la invención, dicha composición comprende desde el 3% en peso hasta el 60% en peso de un fosfolípido; desde el 20% en peso hasta el 90% en peso de un alcohol C₂-C₄; desde el 0,05% en peso hasta el 15% en peso de un agente queratolítico; desde el 0,001% en peso hasta el 8% en peso de un agente farmacológica o cosméticamente activo; comprendiendo opcionalmente además agua hasta el 2% en peso; sumándose los componentes hasta un total del 100% en peso.

65 En otra realización de la invención, dicha composición comprende desde el 5% en peso hasta el 55% en peso de un fosfolípido, desde el 30% en peso hasta el 85% en peso de un alcohol C₂-C₄; desde el 0,05% en peso

hasta el 10% en peso de un agente queratolítico; desde el 0,001% en peso hasta el 8% en peso de un agente farmacológica o cosméticamente activo; comprendiendo opcionalmente además agua hasta el 2% en peso; sumándose los componentes hasta un total del 100% en peso.

- 5 En otra realización de la invención, dicha composición comprende el 5-20% en peso de un fosfolípido.
En otra realización de la invención, dicha composición comprende el 10-20% en peso de un fosfolípido.
En otra realización de la invención, dicha composición comprende aproximadamente el 5, el 6, el 7, el 8, el 9 o
10 el 10% en peso de un fosfolípido.
En otra realización de la invención, dicha composición comprende el 70-90% en peso de un alcohol C₂-C₄.
En otra realización de la invención, dicha composición comprende el 0,5-8% en peso de un agente queratolítico.
15 El alcohol C₂-C₄ se selecciona del grupo que consiste en etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y t-butanol.
En otra realización de la invención, dicho alcohol C₂-C₄ es etanol.
20 En otra realización de la invención, dicho fosfolípido comprende o consiste sustancialmente en fosfatidilcolina (PC).
En otra realización de la invención, dicho agente queratolítico se selecciona del grupo que consiste en ácido glicólico; ácido láctico; ácido málico; ácido salicílico; alantoína; urea y azufre.
25 En otra realización de la invención, dicho agente queratolítico es urea.
En otra realización de la invención, dicho agente farmacológicamente activo se selecciona de agente antimicrobiano; antibiótico; agente antimicótico; agente antibacteriano; agente antifúngico; agente antiviral; antiséptico; antiflogístico; agente antiprurítico; agente antipsoriásico; agente antitusivo; agente antialopecia; agente antiacné; agente antiinflamatorio; antiflogísticos; analgésico; agente antiúlceras; anestésico local y agente modificador de la respuesta inmunitaria.
30 En otra realización de la invención, dicho agente farmacológicamente activo es un péptido.
En otra realización de este aspecto, dicho agente cosméticamente activo se selecciona de un antitranspirante; un agente antisudoral; un agente anticaspa; un deslizante y un agente hidratante.
35 En otra realización de la invención, dicha composición está en forma pulverizable.
Según un aspecto de la invención, se proporciona un portador farmacéutico o cosmético tópico que comprende un fosfolípido, un alcohol C₂-C₄ y un agente queratolítico, comprendiendo el portador
40 al menos el 5% en peso de un fosfolípido;
al menos el 20% en peso de un alcohol C₂-C₄;
al menos el 0,05% en peso de un agente queratolítico; y
45 50 opcionalmente, comprendiendo hasta el 2% en peso de agua.
En una realización de la invención, dicho portador comprende desde el 5% en peso hasta el 60% en peso de un fosfolípido; desde el 20% en peso hasta el 90% en peso de un alcohol C₂-C₄; y desde el 0,05% en peso hasta el 15% en peso de un agente queratolítico.
55 En otra realización de la invención, dicho portador comprende desde el 10% en peso hasta el 55% en peso de un fosfolípido, desde el 30% en peso hasta el 85% en peso de un alcohol C₂-C₄; y desde el 0,05% en peso hasta el 10% en peso de un agente queratolítico.
60 En otra realización de la invención, dicho portador comprende desde aproximadamente el 5, el 6, el 7, el 8, el 9 o el 10% en peso de un fosfolípido.
En otra realización de la invención, dicho portador comprende el 5-20% en peso de un fosfolípido.
65 En otra realización de la invención, dicho portador comprende el 10-20% en peso de un fosfolípido.

En otra realización de la invención, dicho portador comprende el 70-90% en peso de un alcohol C₂-C₄.

En otra realización de la invención, dicho portador comprende el 0,5-8% en peso de un agente queratolítico.

- 5 El alcohol C₂-C₄ se selecciona del grupo que consiste en etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y t-butanol.

En otra realización de la invención, dicho alcohol C₂-C₄ es etanol.

- 10 En otra realización de la invención, dicho fosfolípido comprende o consiste sustancialmente en fosfatidilcolina (PC).

En otra realización de la invención, dicho agente queratolítico se selecciona del grupo que consiste en ácido glicólico; ácido láctico; ácido málico; ácido salicílico; alantoína; urea y azufre.

- 15 En otra realización de la invención, dicho agente queratolítico es urea.

En otra realización de la invención, dicho portador es estable durante al menos 3 meses de almacenamiento, a temperatura ambiente.

- 20 Según un aspecto de la invención, se proporciona un método de preparación de una composición farmacéutica o cosmética tópica según la presente invención, que comprende:

(a) proporcionar un portador según la presente invención;

- 25 (b) mezclar un agente farmacéutica o cosméticamente activo;

(c) agitar dicha mezcla obtenida en la etapa (b), opcionalmente bajo calentamiento, hasta que se haya formado un líquido transparente.

- 30 Según un aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición farmacéutica tópica según la presente invención, para la administración de un agente farmacológicamente activo contenido en la misma. Dicha administración puede ser mediante pulverización.

- 35 Según un aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición cosmética tópica según la presente invención, para la administración de un agente activo contenido en la misma. Dicha administración puede ser mediante pulverización.

- 40 Según un aspecto de la invención, se proporciona el uso veterinario de una composición farmacéutica o cosmética tópica según la presente invención, para la administración de un agente activo contenido en la misma. Dicha administración puede ser mediante pulverización.

- 45 Según un aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad en un paciente o animal que lo necesite que comprende administrar tópicamente una composición farmacéutica según la presente invención, comprendiendo dicha composición una cantidad terapéuticamente activa de un componente farmacológicamente activo. Dicha administración puede administrarse tópicamente mediante pulverización.

- 50 El portador de la invención es particularmente adecuado para la incorporación de péptidos farmacológicamente activos tales como inhibidores de proteasa, insulina, hormona del crecimiento, interferonas, interleucinas, pentagetida, antígeno peptídico liberador de histamina, antiflaminas, factor de liberación de corticotropina, antagonistas de interferón-γ, somatostatina, péptido del canal de calcio, agonistas opioides tales como E-2078 y dinorfina A, antagonistas opioides, péptido inductor del sueño, calcitonina, péptido liberador de PTH, péptido liberador de hormona del crecimiento, agonistas de LHRH tales como buserelina, goserelina, leuprolida, antagonistas de LHRH, anticoagulantes tales como hirudina y análogos de hirudina, desmopresina y análogos de desmopresina, bloqueadores del receptor de melanoma, captopril, oxitocina, vasopresina. La urea es un agente queratolítico particularmente preferido en combinación con péptidos al promover la disolución de péptido en el portador.

- 60 Según un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable que comprende desde el 1% en peso hasta el 55% o el 60% en peso, en particular desde el 20% en peso hasta el 55% en peso, y desde el 35% en peso o el 40% en peso hasta el 50% en peso o el 55% en peso o más de un fosfolípido. La composición pulverizable comprende adicionalmente un alcohol C₂ a C₄, un agente queratolítico y un agente farmacéutica o cosméticamente activo.

La composición farmacéutica o cosmética pulverizable consiste preferiblemente en desde el 20% en peso hasta el 55% en peso de un fosfolípido, desde el 40% en peso hasta el 75% en peso de un alcohol C₂ a C₄, desde el 0,05% en peso hasta el 8% en peso de un agente queratolítico y desde el 0,001% en peso hasta el 6% en peso, más preferiblemente desde el 0,05% en peso hasta el 4% en peso, de un agente farmacéutica o cosméticamente activo, sumando los componentes combinados el 100%. En la composición pulverizable de la invención, el límite superior de capacidad de pulverización se controla principalmente mediante el contenido de fosfolípido. Aunque las composiciones con un contenido de fosfolípido de hasta el 55% en peso son pulverizables, aquellas con un contenido de fosfolípido del 60% habitualmente no lo son. Sin embargo, el límite superior de la capacidad de pulverización puede verse influido también por el contenido de agente queratolítico y agente farmacológica o cosméticamente activo, en particular si su contenido combinado supera el 3% en peso, para disminuir algo el límite superior de capacidad de pulverización.

En una realización de la invención, dicha composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable comprende

- 15 al menos el 5% en peso de un fosfolípido;
- al menos el 20% en peso de un alcohol C₂-C₄;
- 20 al menos el 0,05% en peso un agente queratolítico; y
- opcionalmente, comprendiendo hasta el 2% en peso de agua.

En una realización de la invención, dicha composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable comprende desde el 5% en peso hasta el 60% en peso de un fosfolípido; desde el 20% en peso hasta el 90% en peso de un alcohol C₂-C₄; y desde el 0,05% en peso hasta el 15% en peso de un agente queratolítico.

En una realización de la invención, dicha composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable comprende desde el 10% en peso hasta el 55% en peso de un fosfolípido, desde el 30% en peso hasta el 85% en peso de un alcohol C₂-C₄; y desde el 0,05% en peso hasta el 10% en peso de un agente queratolítico

30 En una realización de la invención, dicha composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable comprende desde aproximadamente el 5, el 6, el 7, el 8, el 9 o el 10% en peso de un fosfolípido.

35 En una realización de la invención, dicha composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable comprende el 5-20% en peso de un fosfolípido.

En una realización de la invención, dicha composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable comprende el 10-20% en peso de un fosfolípido.

40 En una realización de la invención, dicha composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable comprende el 70-90% en peso de un alcohol C₂-C₄.

En una realización de la invención, dicha composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable comprende el 0,5-8% en peso de un agente queratolítico.

45 En una realización de la invención, dicha composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable comprende etanol como alcohol C₂-C₄.

50 En una realización de la invención, dicho fosfolípido comprende o consiste sustancialmente en fosfatidilcolina (PC).

En una realización de la invención, dicho agente queratolítico se selecciona del grupo que consiste en ácido glicólico; ácido láctico; ácido málico; ácido salicílico; alantoína; urea y azufre.

55 En una realización de la invención, dicho agente queratolítico es urea.

En una realización de la invención, se proporciona un portador de la invención, que es estable durante al menos 3 meses de almacenamiento, a temperatura ambiente.

60 Según un aspecto de la invención, la solubilidad de compuestos de valores de HLB (balance hidrófilo/lipófilo) o valores de LogP (logaritmo del coeficiente de reparto de octanol/agua) que difieren ampliamente en mezclas de PC/etanol aumenta en paralelo a la concentración de fosfolípido. Esta característica la comparten el portador de la invención y la composición de la invención.

65 Según un aspecto de la invención, el portador y la composición de la invención es adecuado para el tratamiento tópico de la piel de un humano, un animal o un animal mamífero debido a la rápida evaporación del alcohol.

Según un aspecto de la invención, las propiedades de la película o capa continua sobre la piel pueden variarse incorporando otros lípidos o disolventes, por ejemplo miristato de isopropilo, mono-, di- y triglicéridos, aceites de silicona o propilenglicol.

5 La composición farmacéutica o cosmética de la invención puede prepararse proporcionando un portador de la invención; mezclando un agente farmacéutica o cosméticamente activo para obtener una mezcla; agitando la mezcla, opcionalmente bajo calentamiento, hasta que se haya formado un líquido transparente.

10 La composición de la invención puede usarse para administración tópica, en particular mediante pulverización, de agente farmacológica o cosméticamente activo contenido en la misma.

La composición farmacéutica o cosmética de la invención puede usarse en humanos y otros animales, tales como mamíferos. En consecuencia, se incluye el uso veterinario de las composiciones de la invención.

15 **Materiales usados en los ejemplos**

Tabla 1. Lípidos usados en los ejemplos⁴

Nombre comercial	Nombre químico	Proveedor	N.º CAS
Lipoid S75	Lecitina de soja	Lipoid	8002-43-5
Lipoid S100	Lecitina de soja	Lipoid	8002-43-5
Phospholipon 90G	Lecitina de soja	Lipoid	8002-43-5
Capmul MCM C8 EP	Monoglicéridos de cadena media, monocaprilato de glicerol	Abitec Corp.	26402-26-6
Isopropyl myristate (IPM)	Miristato de isopropilo	Aldrich	110-27-0

20 Los alcoholes usados en los ejemplos eran etanol al 99,9% ("EtOH", VWR), 2-propanol (isopropanol, calidad para HPLC, Rathburn) y 2-butanol (ReagentPlus®, Sigma-Aldrich). El aceite de silicona usado en los ejemplos era ciclometicona 5-NF (Dow Corning, decameticlopentasiloxano). El péptido LL-37 era de PolyPeptide Laboratories A/S, el péptido DPK-060 era de Dermagen AB y el péptido PXL-01 era de Pergamum AB. Todas las demás sustancias eran de Sigma-Aldrich.

25 **EJEMPLO 1**

Portadores de la invención

30 Se prepararon los portadores de la invención listados en las tablas 2-4. El fosfolípido se disolvió en el alcohol hasta la concentración deseada. Si era necesario, la disolución se promovió mediante ultrasonicación corta a 25-40°C en un sonificador con baño de agua. Se añadió una cantidad pesada previamente de agente queratolítico y se calentó suavemente la mezcla y se sometió a ultrasonicación hasta que se hubo formado un líquido transparente.

35

Tabla 2. Portadores de la invención (% en peso)

N.º de portador	Fosfolípido	%	Alcohol	%	Agente queratolítico	%
2a	Lipoid 5100	3,0	Etanol	95,0	Urea	2,0
2b	Lipoid 5100	5,0	Etanol	94,0	Urea	1,0
2c	Lipoid 5100	5,0	Etanol	93,0	Urea	2,0
2d	Lipoid 5100	10,0	Etanol	88,0	Urea	2,0
2e	Lipoid S100	20,0	Etanol	78,0	Urea	2,0
2f	Lipoid S100	30,0	Etanol	68,0	Urea	2,0
2g	Lipoid S100	19,8	Etanol	73,1	Urea	5,0
					Ácido glicólico	2,1
2h	Lipoid S100	20,0	Etanol	75,0	Urea	5,0
2i	Lipoid S100	20,2	Etanol	74,9	Ácido láctico	4,9
2j	Lipoid S100	20,2	Etanol	74,9	Ácido salicílico	4,9
2k	Lipoid S75	4,0	2-propanol	89,0	Urea	2,0

ES 2 985 790 T3

N.º de portador	Fosfolípido %	Alcohol %	Agente queratolítico %
			Ácido láctico 5,0

Tabla 3. Portadores de la invención con un alto contenido de fosfolípido (% en peso)

N.º de portador	Fosfolípido %	Alcohol %	Agente queratolítico %
3a	Lipoid 5100 48,0	Etanol 48,0	Urea 4,0
3b	Lipoid S75 48,0	Etanol 48,0	Urea 4,0
3c	Lipoid S100 48,0	2-Propanol 48,0	Urea 4,0
3d	Lipoid S100 47,0	Etanol 47,0	Ácido láctico 6,0
3e	Lipoid S100 49,5	Etanol 49,5	Lactato de sodio 1,0
3f	Lipoid S100 47,5	Etanol 47,5	Ácido glicólico 5,0
3g	Lipoid S100 48,5	2-Butanol 49,3	Ácido salicílico 2,2
3h	Lipoid S75 30,1	Etanol 68,1	Alantoína 0,05 Agua 1,7
3i	Lipoid S75 48,6	Etanol 46,0	Ácido salicílico 5,4
3j	Lipoid S100 49,5	Etanol 49,5	Urea 1,0

5

Tabla 4. Portadores de la invención con lípido o disolvente adicional (% en peso)

N.º de portador	Fosfolípido %	Alcohol %	Agente queratolítico %	Componente adicional %
4:1	Lipoid S-100 24,5	Etanol 47,3	Urea 4,7	MCM 23,5
4:2	Lipoid S-100 9,5	Etanol 77,7	Urea 3,3	MCM/IPM 1:1 9,4
4:3	Phospholipon 90G 10,0	Etanol 74,9	Urea 5,0	MCM/IPM 1:1 10,0
4:4	Lipoid S-75 29,8	Etanol 45,8	Urea 3,5	MCM/IPM 1:1 20,9
4:5	Lipoid S-100 29,7	Etanol 45,9	Urea 4,2	MCM/IPM 1:1 20,3
4:6	Lipoid S-100 30,0	2-Propanol 10,0 Etanol 35,3	Urea 4,6	MCM/IPM 1:1 20,1
4:7	Lipoid S-100 9,6	Etanol 79,4	Ácido láctico 1,5	MCM/IPM 1:1 9,5
4:8	Lipoid S-100 25,1	Etanol 39,1	Ácido láctico 6,0	MCM/IPM 1:1 29,8
4:9	Lipoid S-100 30,5	Etanol 48,7	Lactato de sodio 1,1	MCM/IPM 1:1 19,7
4:10	Lipoid S-100 28,9	Etanol 43,5	Ácido glicólico 4,8	MCM/IPM 1:1 22,8
4:11	Lipoid S-100 9,9	Etanol 79,6	Ácido salicílico 0,5	MCM/IPM 1:1 10,0
4:12	Lipoid S-100 29,5	2-Butanol 10,0 Etanol 37,9	Ácido salicílico 2,1	MCM/IPM 1:1 20,6
4:13	Lipoid S-100 9,5	Etanol 76,1	Urea 3,2	MCM/IPM 1:1 9,5
			Ácido láctico 1,7	
4:14	Lipoid S-100 10,0	Etanol 73,2	Urea 4,8 Ácido glicólico 2,1	MCM/IPM 1:1 10,0
4:15	Lipoid S-100 14,9	Etanol 73,8	Urea 5,1 Ácido glicólico 1,0	MCM/IPM 1:1 5,1
4:16	Lipoid S-100 3,0	Etanol 82,0	Urea 5,0	Propilenglicol 10,0
4:17	Lipoid S-100 4,8	Etanol 69,9	Urea 4,8	Propilenglicol 20,4
4:18	Phospholipon 90G 5,1	Etanol 74,8	Urea 5,0	Propilenglicol 15,2
4:19	Lipoid S-100 9,6	Etanol 65,6	Urea 5,0	Propilenglicol 19,8
4:20	Lipoid S-100 18,7	Etanol 57,0	Urea 5,0	Propilenglicol 19,4

N.º de portador	Fosfolípido %	Alcohol %	Agente queratolítico %	Componente adicional %
4:21	Lipoid S-100 20,0	Etanol 75,0	Urea 2,5	Propilenglicol 2,5
4:22	Lipoid S-100 20,4	Etanol 74,7	Urea 2,5	Propilenglicol 2,4
4:23	Lipoid S-100 11,2	Etanol 27,2	Ácido salicílico 1,6	Ciclometicona 5-NF 50,6 MCM/IPM 1:1 9,5

EJEMPLO 2**Composición de la invención**

5

Ejemplos de la composición de la invención se listan en las tablas 5, 6 y 7. Se prepararon añadiendo una cantidad pesada previamente del respectivo agente cosmético o farmacológicamente activo a uno de los portadores del ejemplo 1. Las mezclas se calentaron suavemente y se sometieron a ultrasonificación hasta que se hubieron formado líquidos transparentes.

10

Tabla 5. Composiciones de la invención

N.º de composición	N.º de portador	% en peso	Agente activo	% en peso
5:1	2a	95,3	Diclofenaco sódico	4,7
5:2	2b	95,3	Ibuprofeno	4,7
5:3	2c	98,0	Ketoprofeno	2,0
5:4	2d	97,8	Naproxeno	2,2
5:5	2e	99,6	Ciclosporina A	0,4
5:6		98,5	Pantoténato de calcio	1,5
5:7	2f	99,0	Capsaicina	1,0
5:8	2g	98,8	Retinol	1,2
5:9	2h	99,0	Hidrocloruro de clindamicina	1,0
5:10		91,9	Ácido azelaico	8,1
5:11		98,0	Fusidato de sodio	2,0
5:12		99,7	Curcumina	0,3
5:13		99,1	Tacrolimús	0,9
5:14		99,9	Furcato de mometasona	0,10
5:15		98,5	Diclofenaco sódico	1,5
5:16	2j	99,6	Naproxeno	0,4
5:17	2k	99,6	Ketoprofeno	0,4

Tabla 6. Composiciones de la invención con un alto contenido de fosfolípido (% en peso)

15

N.º de composición	N.º de portador	% en peso	Agente activo	% en peso
6:1	3a	99,9	Dipropionato de betametasona	0,1
6:2		99,995	Calcipotriol	0,005
6:3		95,6	Diclofenaco sódico	4,4
6:4		99,72	Mupiroicina	0,28
6:5		98,0	Péptido LL-37	2,0
6:6	3b	99,4	Cloruro de benzalconio	0,6
6:7		99,0	Peróxido de benzoílo	1,0
6:8		99,8	Valerato de betametasona	0,2
6:9		99,1	Clorhexidina	0,9
6:10		98,2	Nitrato de econazol	1,8
6:11		98,7	Hidrocortisona	1,3

N.º de composición	N.º de portador	% en peso	Agente activo	% en peso
6:12		99,1	Butirato de hidrocortisona	0,9
6:13		98,7	Péptido DPK-060	1,3
6:14		99,5	Péptido PXL-01	0,5
6:15		99,0	Acetato de oxitocina	1,0
6:16	3c	98,4	Hidrocortisona	1,6
6:17		98,0	Diclofenaco sódico	2,0
6:18		98,9	Acetato de oxitocina	1,1
6:19	3d	99,0	Estradiol	1,0
6:20		97,2	Diclofenaco sódico	2,8
6:21		99,0	Péptido DPK-060	1,0
6:22		98,7	Péptido LL-37	1,3
6:23	3e	96,3	Diclofenaco sódico	3,7
6:24		98,9	Estradiol	1,1
6:25	3f	98,8	Estradiol	1,2
6:26		99,4	Péptido PXL-01	0,6
6:27	3g	99,0	Estradiol	1,0
6:28	3h	99,0	Diclofenaco sódico	1,0

Tabla 7. Composiciones de la invención con lípido o disolvente adicional (% en peso)

N.º de composición	N.º de portador	% en peso	Agente activo	% en peso
7:1	4:1	99,0	Diclofenaco sódico	1,0
7:2	4:2	99,7	Curcumina	0,3
7:3	4:3	99,0	Hidrocortisona	1,0
7:4	4:7	99,7	Curcumina	0,3
7:5	4:12	92,0	Ácido láurico	8,0
7:6	4:13	99,7	Curcumina	0,3
7:7	4:23	99,1	Hidrocloruro de terbinafina	0,99

5 EJEMPLO 3

Prueba comparativa 1 - anestesia

Una composición de la invención que comprende agente anestésico se comparó con respecto al inicio de la acción del agente activo con una composición correspondiente que carecía de agente queratolítico (tabla 8).

Tabla 8. Prueba comparativa con respecto al inicio de la acción del agente activo

Componente	Composición A % en peso	Composición B* % en peso
Fosfolípido (Lipoid S75)	41,4	43,7
Etanol absoluto	45,1	47,0
Urea	5,2	0
Lidocaína (agente activo)	4,4	4,6
Prilocaina (agente activo)	3,9	4,1

* Composición no comprendida por la invención.

- 15 Las composiciones se prepararon mediante el método de los ejemplos 1 y 2. Las composiciones A y B (10 µl cada una) se aplicaron sobre la cara volar de los antebrazos derecho e izquierdo, respectivamente, de un sujeto masculino para cubrir áreas de piel de aproximadamente 1 cm². Diez min tras la aplicación se sintió un ligero entumecimiento en el área del antebrazo derecho, pero no en el área del antebrazo izquierdo. Esto indica un inicio de acción más rápido de la composición A.

20

EJEMPLO 4**Prueba comparativa 2 - vasodilatación**

- 5 Se usaron mediciones del color de la piel para estudiar el tiempo de inicio de eritema inducido por nicotinato de metilo de diferentes composiciones según métodos conocidos en la técnica (Bonina F P *et al.*, In vitro and in vivo evaluation of polyoxyethylene esters as dermal prodrugs of ketoprofen, naproxen and diclofenac. Europ J Pharm Sci 14 (2001) 123-134; Duval C *et al.*, Difference among moisturizers in affecting skin susceptibility to hexyl nicotinate, measured as time to increase skin blood flow. Skin Res Techn 9 (2003) 59-63; Wiren K *et al.*,
 10 Enhancement of bioavailability by lowering of fat content in topical formulations. Br J Dermat 160 (2009) 552-556). Se aplicaron tres formulaciones que contenían nicotinato de metilo a áreas en la piel de ambas caras volares de los antebrazos de un sujeto masculino (edad 56). Se midió el color de la piel usando un colorímetro DSM II (Cortex Technology, Dinamarca) que se basaba en un chip de detección de color activa en el que la iluminación se proporciona mediante LED blancos. El parámetro medido (índice de eritema, E.I.) corresponde
 15 a la rojez de la piel (Bonina F P *et al.*, citado anteriormente). El efecto de eritema (Δ E.I.) se calculó como la diferencia entre el E.I medido y la referencia, y el tiempo de inicio como el tiempo necesario para alcanzar el 75% del efecto de eritema máximo tras la aplicación. Las figuras mostradas en la tabla 9 son valores medios de cuatro tratamientos, tras la aplicación de 6 μ l de las composiciones sobre áreas de prueba circulares de 3 cm². Los resultados muestran que añadir agentes queratolíticos a una composición que contiene fosfolípido
 20 acorta el tiempo de inicio de eritema inducido por nicotinato de metilo.

Tabla 9. Tiempo de inicio de eritema inducido por nicotinato de metilo mediante diversas composiciones

N.º de composición	Lipoid 5100 (% p/p)	Etanol (% p/p)	Agente queratolítico	% p/p)	Nicotinato de metilo (% p/p)	Tiempo de inicio (min)
9:1*	25,3	74,3	-	-	0,4	9,9
9:2	25,2	68,9	Urea	5,5	0,4	8,3
9:3	25,1	69,5	Ácido glicólico	5,0	0,4	8,9

* Composición no comprendida por la invención

EJEMPLO 5**Prueba comparativa 3 - vasodilatación**

- 30 Una composición de la invención que comprende agente vasodilatador se comparó con respecto a la duración de la acción del agente activo con una composición correspondiente que carecía de agente queratolítico (tabla 10).

Tabla 10. Prueba comparativa con respecto a la duración de la acción del agente activo

Componente	Composición A de la invención % en peso	Composición B % en peso
Fosfolípido (Lipoid S100)	47,5	47,5
Etanol absoluto	47,5	47,5
Urea	5,0	0
Nicotinato de metilo (agente activo)	0,1	0,1

- 35 Las composiciones se prepararon mediante el método de los ejemplos 1 y 2. Las composiciones A y B (10 μ l cada una) se aplicaron sobre la cara interna de los antebrazos de un sujeto masculino. Cada aplicación cubría un área de piel de aproximadamente 1 cm². 15 min tras la aplicación apareció rojez de las mismas intensidades en los puntos de aplicación. Tras aproximadamente 1 hora, la rojez provocada por la composición B se había desvanecido, mientras que la provocada por la composición A no. La mayor duración de la acción de la composición A indica una mejor penetración en la piel que la de la composición B.

EJEMPLO 6**Prueba comparativa 4 - retirada de cinta de piel tratada con curcumina**

Se usaron mediciones del color de la piel para estudiar la penetración de curcumina en la piel. Se aplicaron dos formulaciones que contenían curcumina a áreas sobre la piel de la cara volar del antebrazo izquierdo de un sujeto masculino (edad 56). Tras la aplicación, se aplicó y se retiró diez veces cinta adhesiva en el área de

prueba. Se midió el color de la piel usando el mismo instrumento que en el ejemplo 4. Se encontró que la cantidad medida, el parámetro b^* en el espacio de color CIE 1976 (L^* , a^* , b^*), tiene una relación lineal con la cantidad de curcumina absorbida por la piel. La cantidad relativa de curcumina en la piel se calculó como la diferencia entre la b^* medida y la referencia (Δb^*) tras diez retiradas de cinta, dividido entre la diferencia medida inmediatamente tras la aplicación. Los números mostrados en la tabla 11 son valores medios de dos tratamientos, tras la aplicación de 5 μl de las composiciones sobre áreas de prueba circulares de 3 cm^2 .

Los resultados indican que añadir agentes queratolíticos a una composición que contiene fosfolípido potencia la penetración de curcumina en la piel.

10

Tabla 11. Cantidad relative que permanece en la piel tras la aplicación de diversas composiciones de curcumina y diez retiradas posteriores de cinta adhesiva.

N.º de composición	Lipoid 5100 (% p/p)	Etanol (% p/p)	IPM+MCM 1:1 (% p/p)	Urea (% p/p)	Curcumina (% p/p)	Cantidad rel. de curcumina tras la retirada
11:1*	9,5	80,7	9,4	-	0,3	0,36
11:2	9,5	77,5	9,4	3,3	0,3	0,46

* Composición no comprendida por la invención

15 EJEMPLO 7

Composición antifúngica

Mediante el método del ejemplo 1, se preparó un portador de la invención a partir de 39,5 partes en peso de fosfolípido (Lipoid S75), 53,1 partes en peso de etanol absoluto y 6,5 partes en peso de urea. Se añadió una parte en peso de hidrocloruro de terbinafina (agente activo) al portador y se calentó suavemente la mezcla y se sometió a ultrasonificación hasta que se hubo formado un líquido transparente.

25 EJEMPLO 8

Composición antitranspirante

Mediante el método del ejemplo 1, se preparó un portador de la invención a partir de 47,9 partes en peso de fosfolípido, 47,9 partes en peso de etanol absoluto y 3,9 partes en peso de urea. Se añadió cloruro de aluminio hexahidratado (0,3 partes en peso, agente activo) al portador y se calentó suavemente la mezcla y se sometió a ultrasonificación hasta que se hubo formado un líquido transparente.

EJEMPLO 9

35 Aumento de la solubilidad de agente activo en un portador elevando el contenido de fosfolípido del portador

La capacidad de disolución de diferentes portadores se sometió a prueba mezclando cantidades controladas de agente activo. Los resultados se listan en la tabla 12. Los resultados muestran que aumentar la concentración de fosfolípidos en el portador aumenta la capacidad de disolución para sustancias en un amplio intervalo de polaridad.

Tabla 12. Comparación de la capacidad de disolución de portador. Cantidad de agente activo en % en peso

Sustancia sometida a prueba	HLB*	LogP**	Portador (%p/p)			Composición sometida a prueba (% p/p)	
			Lipoid S100	Urea	Etanol	Menor disolución incompleta	Mayor disolución completa
Éster de sacarosa	2	7-10	5,0	1,0	94,0	0,14	0,18
			49,5	1,0	49,5		
Éster de sacarosa	6	4-7	5,0	1,0	94,0	0,50	3,35 0,59
			49,5	1,0	49,5		
			0,0	2,0	98,0	0,65	

Sustancia sometida a prueba	HLB* LogP**	Portador (%p/p)			Composición sometida a prueba (% p/p)	
		Lipoid S100	Urea	Etanol	Menor disolución incompleta	Mayor disolución completa
		5,0 10,0 20,0	2,0 2,0 2,0	93,0 88,0 78,0	1,10 0,98 1,45	0,83 0,87 1,22
Éster de sacarosa	11	2-4	5,0 49,5	1,0 1,0	94,0 49,5	9,90 16,83
Hidrocortisona		1,6	5,0 49,5 0,0 5,0 10,0 20,0 30,0	1,0 1,0 2,0 2,0 2,0 2,0 2,0	94,0 49,5 98,0 93,0 88,0 78,0 68,0	2,28 2,25 2,37 2,83 3,22 3,50 2,89 2,09 2,22 2,48 2,82 3,19
Pantotenato de calcio		-1,1	0,0 3,4 5,0 10,0 20,0 30,0	2,0 2,0 2,0 2,0 2,0 2,0	98,0 94,7 93,0 88,0 78,0 68,0	0,40 0,41 0,50 0,98 1,81 3,17 0,27

*HLB: Balance hidrófilo-lipófilo
 **LogP (logaritmo del coeficiente de reparto de octanol-agua): Valor experimental para hidrocortisona. Valor estimado para pantotenato de calcio. Estimaciones aproximadas a partir de cálculos teóricos en estructuras promedio para ésteres de sacarosa.

EJEMPLO 10**Estabilidad física y química de portadores y composiciones**

- 5 Los portadores 4:14 y 4:15 se analizaron para el contenido de urea y productos de degradación tras 4 meses a 30°C mediante HPLC y espectroscopía de RMN. La concentración de urea restante medida era del 100%, del 97% y del 95%, respectivamente, y no pudo detectarse formación de productos de degradación en ninguna de las composiciones.
- 10 La composición farmacéutica tópica 7:7 y la composición antifúngica del ejemplo 7 se analizaron para el contenido de hidrocloruro de terbinafina tras aproximadamente 15 meses a temperatura ambiente mediante HPLC. El contenido restante medido era del 95% y del 100%, respectivamente.
- 15 La composición 7:7 se analizó también para el contenido de ácido salicílico tras 15 meses a 30°C. El contenido restante medido era del 104%.
- 20 La composición del ejemplo 7 se analizó para el contenido de urea y productos de degradación tras 15 meses a temperatura ambiente mediante HPLC y espectroscopía de RMN. No pudo detectarse ninguna disminución en la concentración de urea ni ninguna formación de productos de degradación.
- La composición farmacéutica tópica 6:3 se analizó para el contenido diclofenaco sódico mediante HPLC tras 11 meses a temperatura ambiente. No pudo detectarse ninguna disminución en el contenido de diclofenaco sódico
- 25 Los resultados muestran que los portadores y las composiciones de la invención tienen una estabilidad física sorprendentemente buena, así como estabilidad química tanto para el agente queratolítico como para la sustancia activa incorporada.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica o cosmética tópica pulverizable que comprende un portador farmacéutico o cosmético que comprende
- 5 desde el 1% en peso hasta el 55% en peso de un fosfolípido;
- 10 un alcohol C₂-C₄ seleccionado del grupo que consiste en etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y t-butanol;
- 15 un agente queratolítico seleccionado del grupo que consiste en ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, alantoína, urea y azufre;
- 20 hasta el 2% en peso de agua; y
- 25 un agente farmacológica o cosméticamente activo disuelto en dicho portador, composición que es un líquido transparente, y pudiendo pulverizarse dicha composición mediante un dispositivo de bomba.
2. La composición según la reivindicación 1, que comprende desde el 20% en peso hasta el 55% en peso, tal como desde el 35% en peso hasta el 55% en peso, tal como del 40% en peso al 55% en peso de un fosfolípido.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2, consistiendo la composición en desde el 20% en peso hasta el 55% en peso de un fosfolípido, desde el 40% en peso hasta el 75% en peso de dicho alcohol C₂ a C₄, desde el 0,05% en peso hasta el 8% en peso de dicho agente queratolítico, y desde el 0,001% en peso hasta el 6% en peso de un agente farmacológica o cosméticamente activo, sumando los componentes combinados el 100%.
4. La composición según la reivindicación 1, en la que dicho agente queratolítico es urea.
- 30 5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho alcohol C₂ a C₄ es etanol.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 to 5, en la que dicho agente farmacológicamente activo se selecciona de agente antimicrobiano; antibiótico; agente antimicótico; agente antibacteriano; agente antifúngico; agente antiviral; antiséptico; antiflogístico; agente antiprurítico; agente antipsoriásico; agente antitusivo; agente antialopecia; agente antiacné; agente antiinflamatorio; agente antiúlceras; anestésico local y agente modificador de la respuesta inmunitaria.
- 35 7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho agente cosméticamente activo se selecciona de un antitranspirante; un agente antisudoral; un agente anticaspa; un deslizante y un agente hidratante.
8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el fosfolípido es fosfatidilcolina.
- 40 9. Un portador farmacéutico o cosmético tópico que comprende un fosfolípido, un alcohol C₂-C₄ y un agente queratolítico, comprendiendo el portador:
- 45 desde el 1% en peso hasta el 55% en peso de un fosfolípido;
- 50 un alcohol C₂-C₄ alcohol seleccionado del grupo que consiste en etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y t-butanol;
- 55 un agente queratolítico seleccionado del grupo que consiste en ácido glicólico; ácido láctico; ácido málico; ácido salicílico; alantoína; urea y azufre; y
- 60 hasta el 2% en peso de agua,
- 65 siendo dicho portador un líquido transparente y pudiendo pulverizarse dicho portador mediante un dispositivo de bomba.
10. El portador según la reivindicación 9, que comprende desde el 20% en peso hasta el 55% en peso, tal como desde el 35% en peso hasta el 55% en peso, tal como del 40% en peso al 55% en peso de un fosfolípido.
11. El portador según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en el que dicho agente queratolítico es urea.
12. El portador según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que dicho alcohol C₂ a C₄ es etanol.

13. Un método de preparación de una composición farmacéutica o cosmética tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:

- 5 (a) proporcionar un portador según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12;
 (b) mezclar un agente farmacéutica o cosméticamente activo;
 (c) agitar dicha mezcla obtenida en la etapa (b), opcionalmente bajo calentamiento, hasta que se haya
10 formado un líquido transparente.

10 14. Una composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de la psoriasis, siendo el agente farmacológicamente activo un agente antipsoriásico.

15 15. Una composición farmacéutica tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un portador según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, para su uso en el tratamiento de un eccema, siendo el agente farmacológicamente activo un agente para el tratamiento de un eccema.

16. Uso de un portador según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, para preparar una composición farmacéutica adecuada para la administración tópica.

20 17. Uso no terapéutico de una composición cosmética tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o un portador cosmético tópico según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, para la administración de un agente cosmético.