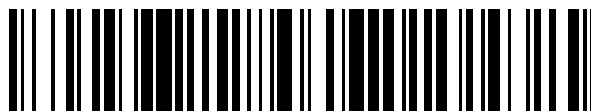


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 649**

51 Int. Cl.:

A61K 31/12	(2006.01) A61K 47/24	(2006.01)
A61K 31/216	(2006.01) A61K 47/34	(2007.01)
A61K 31/573	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/618	(2006.01) A61L 26/00	(2006.01)
A61P 17/02	(2006.01) A61Q 17/04	(2006.01)
A61P 17/18	(2006.01) A61K 8/00	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)	
A61F 13/00	(2006.01)	
A61K 47/02	(2006.01)	
A61K 47/22	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2010 PCT/US2010/039181**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10148310**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2010 E 10790269 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 2442771**

54 Título: **Preparación de tratamiento de cicatrices con silicona**

30 Prioridad:

18.06.2009 US 487489

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

04.09.2020

73 Titular/es:

**ADVANCED BIO-TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
1100 Satellite Boulevard
Suwanee, GA 30024, US**

72 Inventor/es:

GUILBAUD, PAUL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 781 649 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

Preparación de tratamiento de cicatrices con silicona

Referencia a la Solicitud Relacionada

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 12/487.498, presentada el 18 de junio de 2009.

Antecedentes

Las laceraciones y otras heridas que comprometen la integridad de la piel son lo suficientemente comunes como para que la mayoría de las personas las hayan experimentado, desde lo mundano, como una rodilla desollada, hasta lo que pone en peligro la vida, tal como una puñalada o una quemadura grave. Muchas roturas en la piel aumentan la posibilidad de desfiguración a través de cicatrices.

El desarrollo del tejido cicatricial es una respuesta defensiva a una lesión, ya que repara una brecha en la piel, eliminando un sitio de posible infección y nueva lesión. Sin embargo, la formación desenfrenada de tejido cicatricial puede dar como resultado una superficie dérmica dura que carece del color o la consistencia de la piel circundante. Debido a que la flexibilidad y elasticidad del tejido cicatricial difiere de la de la piel natural, el tejido cicatricial puede limitar la vida de las personas afectadas. El tejido cicatricial es generalmente más resistente que el tejido de la piel en el área circundante. Esto es especialmente cierto en el tejido cicatricial donde la piel está sujeta a deformación y tensiones elásticas, tal como en la rodilla o el codo. Dichas áreas pueden sufrir rasgaduras en el borde de la piel/tejido cicatricial. El tejido cicatricial, particularmente las cicatrices nuevas, que cubren áreas que tienen surcos naturales para facilitar la flexión, tales como las líneas en las palmas de las manos, a menudo son débiles en estas líneas flexibles. El estiramiento causado al abrir y cerrar la mano puede romper el tejido cicatricial en estos surcos naturales, dando como resultado una acumulación de tejido cicatricial a cada lado del surco, haciendo que el tejido recién formado en el surco incluso tenga una mayor susceptibilidad a desgarrarse con el movimiento de la mano. En general, la topografía natural del sitio de una herida puede aumentar la probabilidad de volver a aparecer, dando como resultado largos tiempos de curación.

La falta de flexibilidad y elasticidad del tejido cicatricial se complica por el hecho de que las áreas cicatrizadas se pueden contraer naturalmente durante y después de la formación, a medida que la cicatriz se vuelve gruesa, coriácea e inelástica. Como resultado, el movimiento de aquellos que tienen lesiones cutáneas extensas, tales como las víctimas de quemaduras, puede verse severamente restringido. Una mano severamente quemada puede quedar inmovilizada en forma de garra. El tejido cicatricial debido a quemaduras alrededor de la cintura puede evitar los movimientos torsionales que la mayoría de las personas dan por supuesto.

Algunas preparaciones para el tratamiento de heridas están formuladas para que tengan un efecto positivo sobre las propiedades del tejido cicatricial formado durante la curación. Por ejemplo, algunos apósitos para heridas tienen funciones tales como reducir el secado de la herida y prevenir la exposición a la luz ultravioleta. Tales formulaciones pueden evitar el agrietamiento y el secado repetidos, lo que da como resultado, entre otras cosas, la formación de tejido cicatricial que tiene unas características de flexibilidad, elasticidad y color mejoradas con respecto al tejido cicatricial formado en ausencia de la formulación.

Algunas formulaciones están elaboradas a partir de materiales estrictamente orgánicos, tales como geles. Los geles tienen propiedades que los hacen adecuados como apósitos para heridas. Pueden enfriar las heridas al contactar con ellas directamente y, sin embargo, mantenerlas libres de contaminación. Otra propiedad útil de los geles es su consistencia: muchos geles tienen una elasticidad y deformabilidad similares a las de la piel, y pueden doblarse, agruparse y estirarse con la piel y las superficies de tejido a las que están unidos sin causar desgarros o tensión en el sitio de la curación de la herida.

Sin embargo, los geles pueden secarse rápidamente con el tiempo, descomponerse estructuralmente y/o químicamente, y generalmente se deben volver a aplicar, lo que puede ser un proceso doloroso para el paciente, especialmente si la consistencia del apósito se ha vuelto rígida debido al secado. Algunos geles pueden absorber la humedad, desarrollando una consistencia suave o líquida. Una vez que se ha comprometido la consistencia del gel, aumenta el potencial de infección bacteriana.

Se ha encontrado que los geles de siloxano son generalmente superiores a otros tipos de productos de gel en el tratamiento de heridas y tejido cicatricial. Los geles de siloxano funcionan formando una matriz de polímero con una base de silicona sobre el sitio de la herida. Los precursores de polímeros, tales como dimeticona, polímero cruzado de dimeticona y otros siloxanos, están contenidos en una preparación extensible que se aplica al sitio de la herida. Algunas formulaciones precursoras de polímeros incluyen sílice pirógena. La preparación también contiene un componente volátil que comienza a evaporarse tras la aplicación de la preparación al sitio de la herida. La matriz polimérica comienza a formarse tras la evaporación de los compuestos volátiles de la preparación extensible. Las preparaciones son, en muchos casos, tixotrópicas, particularmente si la formulación contiene sílice pirógena. Las formulaciones tixotrópicas cambian de una consistencia rígida a una consistencia similar a un fluido tras la aplicación de tensión, tal como la aplicación a una herida, y vuelven a una consistencia más rígida, menos líquida una vez que

se elimina la tensión. Esta propiedad proporciona a las formulaciones precursoras de gel de siloxano la capacidad de extenderse fácilmente en una capa relativamente delgada sobre una herida y permanecer en su lugar sin supurar del sitio de la herida, todo con un mínimo de tensión y cizallamiento en el sitio de la herida.

Otra ventaja de los geles de siloxano es que se ha demostrado que algunos tienen un efecto beneficioso sobre las propiedades del tejido cicatricial a medida que se forma, disminuyendo el grado de cicatrización y mejorando la textura del tejido cicatricial que se forma, de modo que la apariencia final de la herida curada se parezca más a la piel circundante. Por ejemplo, algunas preparaciones de siloxano, cuando se aplican al tejido cicatricial en desarrollo o recién formado, han demostrado la capacidad de causar un desvanecimiento excelente e incluso la casi desaparición de la cicatriz con una aplicación constante.

A diferencia de otras preparaciones extensibles en el mercado para ayudar en la curación de heridas, una vez que se ha producido un grado de polimerización para formar la matriz de polímero de siloxano, el gel resultante generalmente tiene la capacidad de conservar su consistencia con el tiempo. Además, el producto no aplicado puede ser más fácil de almacenar y utilizar que otros tipos de geles porque puede aplicarse como precursor de matriz de polímero de siloxano que no "fragua" hasta después de la aplicación.

Debido a que los geles de siloxano tienen tales efectos beneficiosos sobre el desarrollo del tejido cicatricial, es deseable que tal preparación también tenga la capacidad de incluir aditivos que confieran funciones útiles adicionales al gel. Por ejemplo, si bien las formulaciones con una base de silicona anteriores demuestran propiedades superiores de reducción de cicatrices, el desarrollo de tejido cicatricial es susceptible de cambiar de color y/o textura, así como otros tipos de daños, tales como daños térmicos, tras la exposición a las longitudes de onda ultravioleta y otras de radiación. Por lo tanto, es deseable incorporar compuestos de Filtro Solar a la formulación que se conservará tras la formación de la matriz. Además, las quemaduras y otras lesiones para las cuales sirve mejor la aplicación tópica de geles pueden continuar siendo muy dolorosas, incluso después de que la herida haya comenzado a cicatrizar. Sin embargo, la aplicación de la preparación que forma una matriz puede prevenir la aplicación tópica de analgésicos: a diferencia de los revestimientos de tipo vendaje, la mayoría de los geles tópicos no pueden simplemente levantarse y volver a situarse. Por lo tanto, puede ser deseable que las preparaciones formadoras de matriz comprendan al menos un compuesto para aliviar el dolor.

Desafortunadamente, el uso de precursores de matriz de siloxano ha limitado severamente la variedad de aditivos que se pueden incluir en los apósitos de silicona para heridas. Muchos aditivos deseables no se disuelven fácilmente en la mezcla de precursores de la matriz, tales como la dimeticona y otros siloxanos que comprenden la preparación extensible. Por ejemplo, muchos aditivos protectores solares eficaces y de uso común, tales como, por ejemplo, Octocrileno, Octinoxato, Octisalato y Oxibenzona, pueden no disolverse lo suficiente en la preparación pre-polimerizada. Otros ejemplos de aditivos deseables que tienen poca solubilidad en la preparación pre-polimerizada incluyen compuestos de tipo cortisona que reducen el dolor y la inflamación, tales como, por ejemplo, acetato de hidrocortisona.

Un método que aproveche las ventajas de las preparaciones formadoras de matriz de siloxano para heridas, pero que permita la inclusión de aditivos insolubles en formulaciones para apósitos de silicona para heridas sería un avance significativo en la técnica de preparación de apósitos para heridas.

El documento WO 2007/133720 A2 describe una composición para el cuidado personal y un método de preparación. Contiene un polímero cristalino de cadena lateral que tiene al menos una funcionalidad seleccionada entre silicona, hidroxilo y carboxilo.

El documento WO 2005/065136 A2 describe una emulsión de aceite en silicona y una emulsión dual de aceite en silicona/agua, sus métodos de preparación, composiciones que los comprenden y usos de los mismos. Las emulsiones utilizan resina de silicona como agente emulsionante y contienen uno o más ingredientes activos en una cantidad eficaz.

Breve descripción de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que el uso de ciertos coagentes volátiles (además del componente volátil) con ciertos agentes activos, que de otro modo tienen una solubilidad limitada o nula en los precursores de la matriz, permite la incorporación de los agentes activos a una matriz de silicona. Esto es aún más sorprendente en el sentido de que el complejo que permite la incorporación del agente activo a la matriz en formación en realidad retiene un buen grado de volatilidad, a pesar de estar complejoado con el agente activo, y aunque se esperaría que la matriz en desarrollo obstaculizara la capacidad del coagente complejo para evaporarse. Sorprendentemente, el coagente volátil no se incorpora dentro de la matriz con el agente activo. En cambio, el agente activo insoluble, que es insoluble en los precursores de la matriz sin el coagente, permanece incorporado dentro de la matriz durante su formación, a pesar de que el coagente volátil no permanece en complejo con el agente activo, sino que se separa y se pierde por evaporación. Aún más sorprendente, el agente activo puede tener movilidad dentro de la matriz, lo que da como resultado la capacidad de migrar a través del gel al sitio de la herida, como lo demuestra la eficacia de los aditivos analgésicos. Además, se esperaría que la presión de vapor del coagente volátil se redujera después de formar complejos con el agente activo, y al incorporarse, con el agente activo, dentro de la matriz de siloxano en

desarrollo. Sin embargo, retiene suficiente presión de vapor para que pueda evaporarse limpiamente. El uso de coagentes volátiles, tales como los identificados en la presente memoria, permite la incorporación de diversos tipos de aditivos a formulaciones formadoras de matriz de silicona. La presente invención permite la incorporación de agentes activos insolubles a una mezcla de precursores de silicio, ampliando en gran medida la utilidad de la tecnología de curación de heridas con gel de siloxano. La invención se define en las reivindicaciones 1 y 11; las características preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

Descripción de los dibujos

Figura 1 Resultados de la prueba de secado. Las curvas más bajas, medias y más altas representan gráficamente los resultados de secado de los geles de Filtro Solar, analgésicos y de control, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

Precursores de la matriz de siloxano

La composición formadora de matriz de la presente invención comprende precursores de matriz de siloxano, un componente volátil, un componente activo y un coagente volátil. El componente volátil y el coagente volátil se evaporan parcial o totalmente de la composición una vez que la composición se aplica a una herida o cicatriz, dejando 1) componentes que participan en la formación de la matriz, así como 2) uno o más componentes activos que residen en la matriz. Generalmente, los componentes que participan en la formación de la matriz son uno o más siloxanos, uno o más de los cuales tienen características orgánicas, es decir, comprenden componentes orgánicos, tales como grupos hidrocarbilo portadores. Los precursores según la reivindicación 1 incluyen dimeticona y/o polímero cruzado de dimeticona. Se puede formar una matriz de polímero con el uso de otros polidimetilsiloxanos además de la dimeticona y el polímero cruzado de dimeticona. En particular, se cree que la polimerización que implica otros polisiloxanos, y en particular, otros dialquilpolisiloxanos, puede formar una matriz que muestra las ventajas de la presente invención cuando se utiliza con los componentes volátiles, coagentes volátiles y agentes activos enumerados a continuación. Tales matrices están dentro del ámbito de la presente invención. La sílice pirógena proporciona a la composición pre-polimerizada una consistencia tixotrópica. La sílice pirógena también participa estructuralmente en el gel, pero su contribución o participación en el procedimiento de polimerización, si existe, no está clara. Siempre que esté presente un componente volátil, los precursores de la matriz en la preparación generalmente se pueden almacenar a temperatura ambiente (25°C) durante períodos prolongados de tiempo, tales como 1, 2, 4, 6, 12 meses o incluso más sin sufrir una polimerización significativa. Se prefiere que los precursores de la matriz comprendan un componente de polímero cruzado, tal como el polímero cruzado de dimeticona, así como la dimeticona. En algunas realizaciones, el componente de siloxano está presente en porcentajes en peso en el intervalo de aproximadamente 25 a 60% en peso. En realizaciones preferidas, el componente de siloxano está presente en el intervalo de 30 a 50% en peso. En realizaciones más preferidas, el componente de siloxano está presente en cantidades en el intervalo de aproximadamente 35 a 45% en peso. El componente de siloxano preferido es la dimeticona. El componente de polímero cruzado está presente preferiblemente en cantidades en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8% en peso, y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1,5 a 5% en peso.

Componente volátil

La composición de la presente invención comprende un componente volátil (distinguido del coagente volátil, discutido más adelante). El componente volátil generalmente comienza a vaporizarse tras la aplicación de la composición al sitio de la herida. En algunas realizaciones, la formación de la matriz de siloxano puede comenzar inmediatamente después del comienzo de la evaporación, continuando con la evaporación adicional. En otras realizaciones, la matriz de siloxano comienza a formarse apreciablemente en algún momento durante la evaporación del componente volátil, con una formación insignificante antes de ese momento. En realizaciones preferidas, el componente volátil tiene una participación limitada o nula en la polimerización, pero se solvata o disuelve fácilmente en los precursores de la matriz. Estos son compuestos volátiles de siloxano que tienen poca o ninguna participación como reactivos en la polimerización de siloxano. Un siloxano cíclico de la reivindicación 1 generalmente muestra buenas características de solvatación y volatilidad en siloxanos, y su participación en la formación de la matriz es generalmente relativamente baja debido al hecho de que ninguno de los átomos de oxígeno del silano está disponible para la polimerización. Es más preferido un ciclopentasiloxano que contiene constituyentes que comprenden grupos hidrógeno o hidrocarbilo de menos de cuatro átomos de carbono. Los constituyentes que comprenden grupos hidrógeno o hidrocarbilo de un átomo de carbono son los más preferidos. Las cantidades preferidas de componente volátil están en el intervalo de aproximadamente 12 a aproximadamente 45% en peso. Son más preferidas las cantidades en el intervalo de aproximadamente 15 a 28% en peso, las más preferidas son las cantidades en el intervalo de aproximadamente 20 a 25% en peso.

El componente volátil está presente preferiblemente en cantidades tales que el componente volátil se evapora más del 50 por ciento después de 15 minutos a una o más temperaturas en el intervalo de aproximadamente 30 a 40°C.

En general, el componente volátil funciona de tal manera que después de su evaporación parcial o total, la matriz de polímero comienza a formarse. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presencia del componente volátil puede

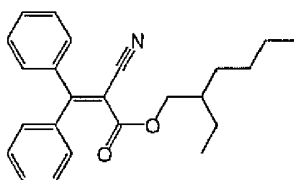
actuar inhibiendo total o parcialmente el procedimiento de polimerización, de modo que al comenzar a volatilizarse, aumenta la velocidad de polimerización. En general, la composición de la presente invención no se limita a los compuestos específicamente descritos anteriormente, sino que comprende en general compuestos que se pueden utilizar en cantidades relativas de modo que inhiban total o parcialmente la formación de la matriz de siloxano antes de la aplicación a la herida, pero comienzan a evaporarse tras la aplicación de la preparación a una herida, habiéndose evaporado total o parcialmente al completar la formación de la matriz de siloxano. En algunas realizaciones, la evaporación del componente volátil se estabiliza con el tiempo antes de completar la evaporación. En otras realizaciones, la evaporación del componente volátil continúa después de que la matriz de siloxano esté completamente formada. Es preferible que el componente volátil se evapore en menos del 5% de su peso original (concentración de almacenamiento) en 3 horas, pero en algunas realizaciones, el componente volátil se evapora en más de 10, 20 y 30% de su peso original en 3 horas. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de la concentración de componente volátil antes del uso y durante el almacenamiento está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40%. En otras realizaciones, el porcentaje en peso de la concentración de componente volátil antes del uso y durante el almacenamiento está en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 35%. En realizaciones preferidas, la concentración de componente volátil antes del uso y durante el almacenamiento está en el intervalo de aproximadamente 18 a aproximadamente 30%.

Componentes activos y coagente volátil

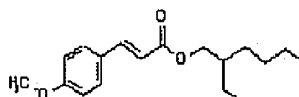
La preparación para la cicatrización de heridas de la presente invención comprende un coagente volátil. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que el coagente volátil ayuda a solvatar el componente activo en los precursores de la matriz. Se ha encontrado que ciertos compuestos que funcionan como coagentes volátiles con ciertos componentes activos tienen la capacidad de volatilizarse apreciablemente a pesar del hecho de que están químicamente asociados con el componente activo que está rodeado por una matriz en crecimiento, y que en sí mismo no se volatiliza en última instancia. Los compuestos comprendidos como componentes activos y coagentes volátiles se definen en la reivindicación 1.

Muchos absorbentes ultravioleta comunes no son fácilmente solubles en soluciones que comprenden precursores de matriz de siloxano. Sin embargo, se ha encontrado que muchos absorbentes de ultravioleta se pueden solvatar en soluciones precursoras de matriz de siloxano en presencia de ésteres miristato. Por ejemplo, los absorbentes de ultravioleta de Escalol bien conocidos, que tienen las siguientes estructuras diversas, se pueden introducir en matrices de siloxano:

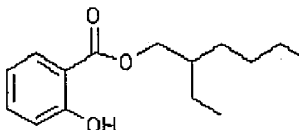
Octocrileno (ISP Escalol 597):



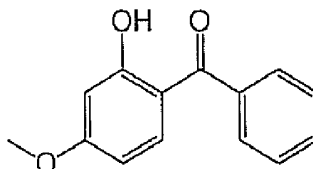
Octinoxato (ISP Escalol 557):



Octisalato (ISP Escalol 587):



Oxibenzona (ISP Escalol 567):



En una realización, el componente activo es un compuesto absorbente de ultravioleta que comprende al menos un anillo aromático. En una realización más preferida, el componente activo comprende uno o más compuestos de Escalol, disponibles de ISP Chemicals, y el coagente volátil es un éster de 1) un ácido lineal que tiene una longitud de cadena de carbono en el intervalo de aproximadamente 6 a 13 átomos de carbono y 2) metanol, etanol o un alcohol secundario que tiene un contenido de carbono total en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono como se define en la reivindicación 1. En una realización más preferida, el coagente volátil es un éster miristato de metanol, etanol, o un alcohol secundario que tiene un contenido de carbono total en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono como se define en la

reivindicación 1, y el componente activo es un compuesto de Escalol. En una realización aún más preferida, el coagente volátil es miristato de isopropilo, y el componente activo es Octocrileno (ISP Escalol 597), Octinoxato (ISP Escalol 557), Octisalato (ISP Escalol 587) u Oxibenzona (ISP Escalol 567). El componente o los componentes activos de filtro solar presentes en la formulación pueden estar presentes en una cantidad combinada en el intervalo de aproximadamente 5 a 40% en peso, siendo más preferibles cantidades en el intervalo de 15 a 35% en peso. En algunas realizaciones, los componentes activos de filtro solar están presentes en cantidades en el intervalo de 25 a 30% en peso.

En general, el coagente volátil comprende preferiblemente un éster de 1) un ácido lineal que tiene una longitud de cadena de carbono en el intervalo de aproximadamente 6 a 13 átomos de carbono y 2) metanol, etanol o un alcohol secundario que tiene un contenido de carbono total en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono; y más preferiblemente miristato de isopropilo; un glicol compuesto por una cadena lineal de tres o más carbonos y uno o más grupos hidroxilo; y en donde todos los grupos hidroxilo están en carbonos adyacentes que incluyen un carbono terminal; y más preferiblemente pentilenglicol; o una isosorbida sustituida o no sustituida; y preferiblemente dimetil isosorbida. El coagente volátil incluye al menos uno de dimetil isosorbida, pentilenglicol y miristato de isopropilo como se establece en la reivindicación 1.

Muchos compuestos antiinflamatorios comunes se basan en la estructura del compuesto esteroide. Se ha encontrado que algunos esteroides que tienen baja solubilidad en soluciones de precursores de matriz de siloxano se pueden solvatar en soluciones precursoras de matriz de siloxano en presencia de glicol y/o compuestos de isosorbida.

En una realización descrita, el componente activo es un compuesto esteroide, y el coagente volátil es un glicol compuesto por una cadena lineal de tres o más carbonos y uno o más grupos hidroxilo; y en donde todos los grupos hidroxilo están en carbonos adyacentes que incluyen un carbono terminal. En una realización descrita, el coagente volátil es un glicol compuesto por una cadena lineal de aproximadamente 3 a 7 carbonos y dos grupos hidroxilo, uno unido a cada carbono terminal, y el componente activo es un compuesto esteroide. En una realización aún más preferida según las reivindicaciones, el coagente volátil es pentilenglicol, y el componente activo es acetato de dihidrocortisona.

En una realización descrita, el componente activo es un compuesto esteroide, y el coagente volátil comprende una isosorbida sustituida o no sustituida. En una realización descrita, el componente activo es una cortisona, y el coagente volátil comprende una isosorbida disustituida. En una realización aún más preferida según las reivindicaciones, el coagente volátil es dimetil isosorbida y el componente activo es acetato de dihidrocortisona.

En una realización descrita, el componente activo es un compuesto de hidrocortisona y se utilizan \$componentes activos que comprenden tanto un compuesto de glicol como un compuesto de isosorbida. En un compuesto preferido, el componente activo es acetato de hidrocortisona.

El compuesto esteroide está presente preferiblemente en una cantidad que está en el intervalo de 0,1 a 8% en peso. Es más preferida una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 3% en peso.

El glicol y la isosorbida están presentes en cantidades en el intervalo de 5 a 40% en peso (peso combinado, si ambos están presentes). En realizaciones preferidas, ambos están presentes, cada uno en cantidades en el intervalo de 5 a 50% en peso. En otras realizaciones, el glicol y la isosorbida están presentes en cantidades en el intervalo de 0 a 15% en peso, con un % en peso total en el intervalo de 10 a 25.

Se debe tener en cuenta que los componentes de glicol e isosorbida se pueden utilizar con \$componentes activos de Filtro Solar en lugar de miristato de isopropilo si se desea una penetración más profunda.

La composición de la presente invención se puede preparar mezclando entre sí los precursores de la matriz tales como, por ejemplo, sílice pirógena, dimeticona y polímero cruzado de dimeticona; y el componente volátil, tal como, por ejemplo, ciclopentasiloxano. Los compuestos anteriores se pueden mezclar para formar una base de siloxano. El componente activo generalmente se mezcla con el coagente volátil para formar una mezcla que se añade a la base de siloxano antes de introducirlo en el resto de la composición. En una realización, la base contiene solamente ciclopentasiloxano y polímero cruzado de dimeticona. La mezcla se combina a continuación con la base. En general, es deseable mezclar previamente el componente activo con el coagente volátil. Sin embargo, en algunos casos, puede ser permisible combinar el coagente volátil con todos los ingredientes excepto el componente activo, añadiendo el componente activo a la preparación en una etapa final.

Ejemplo 1

Gel de cicatrización con Filtro Solar 30 SPF

Gel de cicatrización con Octocrileno al 10,0%, Octinoxato al 7,5%, Octisalato al 5,0%, Oxibenzona al 6,0%, miristato de isopropilo al 8,0%, dimeticona al 36%, sílice pirógena al 3,5%, polímero cruzado de dimeticona al 2% y ciclopentasiloxano al 22%. Todos los porcentajes son en p/p. El Octocrileno, el Octinoxato, el Octisalato y la Oxibenzona proporcionan resistencia a los rayos UVA y UVB. Se mezclaron previamente con miristato de isopropilo.

La mezcla se añadió a una combinación de ciclopentasiloxano y polímero cruzado de dimeticona. Se añadió sílice pirógena junto a la mezcla global utilizando un procedimiento de mezcla de alto cizallamiento (un eductor). La dimeticona se añade al final, y la mezcla se mezcla hasta que sea homogénea, dando como resultado un gel viscoso, opaco, sin grumos o separación visible. La formulación tiene una clasificación SPF de 30 o más. Se realizó una prueba de secado (tiempo para alcanzar un peso constante) (véase la Figura 1), y la formulación se secó esencialmente en la misma cantidad de tiempo que la formulación en ausencia de Octocrileno, Octinoxato, Octisalato, Oxibenzona y miristato de isopropilo (formulación de control). La adición de los aditivos de Filtro Solar no retarda apreciablemente el secado de la formulación.

Ejemplo 2

Gel de cicatrización de acetato de hidrocortisona

Gel de cicatrización con acetato de hidrocortisona al 1,0%, propilenglicol al 5,0%, dimetil isosorbida al 8,0%, pentilenglicol al 12%, dimeticona al 45%, sílice pirógena al 3,0%, polímero cruzado de dimeticona al 2,0% y ciclopentasiloxano al 24%. Todos los porcentajes son en peso/peso. El acetato de hidrocortisona se mezcló previamente en el pentilenglicol, dimetil isosorbida y propilenglicol y se calentó ligeramente para obtener una buena mezcla antes de añadirlo a un lote principal. El lote principal se preparó utilizando un aparato de mezcla de alto cizallamiento (un eductor). No se observaron grumos ni partículas visibles. El lote resultante fue uniforme y ligeramente opaco. Se realizó una prueba de secado (véase la Figura 1), y la formulación se secó esencialmente en la misma cantidad de tiempo que la formulación en ausencia de acetato de hidrocortisona, propilenglicol y dimetil isosorbida (formulación de control). La adición del agente para el alivio del dolor/picor no retarda apreciablemente el secado de la formulación.

Ejemplo 3

Detalles experimentales de las pruebas de secado

Detalles del Gel de Cicatrización de Silicona con Filtro Solar 30 SPF"

El "Gel de Cicatrización de Silicona con Filtro Solar 30 SPF", descrito en el Ejemplo 1 anterior, contiene los ingredientes del Gel de Cicatrización de Fórmula de Control" con la adición de los siguientes activos de filtro solar aprobados por la FDA: Octocrileno al 10,0%, Octinoxato al 7,5%, Octisalato al 5,0% y Oxibenzona al 6,0%. Asimismo, se añadió Miristato de Isopropilo al 8,0%, un éster emoliente, como agente dispersante.

Detalles del "Gel de Cicatrización de Silicona con Acetato de Hidrocortisona al 1%"

El "Gel de Cicatrización de Silicona con Acetato de Hidrocortisona al 1%", descrito en el Ejemplo 2 anterior, contiene los ingredientes del "Gel de Cicatrización de Fórmula de Control" con la adición de 1% p/p de Acetato de Hidrocortisona, un agente antiinflamatorio aprobado por la FDA. Asimismo, se utilizó 5,0% de Propilenglicol (un agente humectante y acondicionador de la piel) y 10,0% de Dimetil Isosorbida, un disolvente que es un dimetil éter de un anhídrido de un isómero de sorbitol, utilizado para una mejor penetración en la piel del Acetato de Hidrocortisona.

Procedimiento:

Las 30 barquetas de pesaje de plástico se marcaron y se pesaron con precisión en una balanza analítica O'Haus EP114. Las muestras de Fórmula de Cicatrización de la Fórmula de Control" se extendieron en una película delgada sobre diez barquetas de pesaje de plástico y se registraron los pesos iniciales ($T = 0$). Las muestras se colocaron en la Cámara Ambiental Lunaire a 35 °C, después se retiraron y se pesaron a intervalos de 5, 10, 40, 60, 180, 240, 300 y 1440 minutos. El procedimiento se repitió para el "Gel de Cicatrización de Silicona con Filtro Solar 30 SPF" y el "Gel de Cicatrización de Silicona con Acetato de Hidrocortisona al 1%". Los resultados del estudio comparativo se enumeran a continuación en la Tabla 1 - Resultados del Estudio de Evaporación de Gel de Cicatrización de Fórmula de Control; Tabla 2 - Resultados del Estudio de Evaporación del Gel de Silicona con filtro solar 30 SPF y Tabla 3 - Resultados del Estudio de Evaporación del Gel de Silicona con Acetato de Hidrocortisona al 1%. Los datos de cada tabla se han tabulado y se muestran gráficamente en la Figura 1.

Equipamiento utilizado:

(30) barquetas de pesaje de plástico de 13,3 cm x 8,89 cm x 2,54 cm (5,25" x 3,50" x 1,0")

(1) Balanza analítica O'Haus EP114 Explorer Pro calibrada

(1) Cámara Ambiental Lunaire Modelo núm. GEO932M-4 a 35 °C

Resultados

Tabla 1

Gel de cicatrización de fórmula de control											
Resultados del estudio de evaporación											
	Barqueta de pesaje vacía (g)	Peso en T = 0 (g)	Peso en T = 5 (g)	Peso en T = 10 (g)	Peso a T = 40 (g)	Peso a T = 60 (g)	Peso en T = 180 (g)	Peso a T = 240 (g)	Peso en T = 300 (g)	Peso en T = 1440 (g)	
Muestra KCG 1	3,1621	3,3948	3,3888	3,3863	3,3786	3,3723	3,2731	3,2722	3,2722	3,2715	
Muestra KCG 2	3,2660	3,3410	3,3385	3,3358	3,3286	3,3278	3,3075	3,3052	3,3031	3,3015	
Muestra KCG 3	3,5625	3,6590	3,6570	3,6555	3,6472	3,6430	3,6074	3,6067	3,6067	3,6067	
Muestra KCG 4	3,4816	3,5715	3,5669	3,5621	3,5523	3,5500	3,5213	3,5200	3,5198	3,5201	
Muestra KCG 5	3,5648	3,6670	3,6596	3,6549	3,6450	3,6412	3,6140	3,6140	3,6132	3,6121	
Muestra KCG 6	3,5218	3,6102	3,6050	3,5910	3,5660	3,5630	3,5600	3,5599	3,5558	3,5558	
Muestra KCG 7	3,3741	3,4565	3,4500	3,4459	3,4308	3,4244	3,4101	3,4099	3,4098	3,409B	
Muestra KCG 8	3,4364	3,4865	3,4849	3,4828	3,4738	3,4688	3,4585	3,4580	3,4583	3,4568	
Muestra KCG 9	3,4109	3,4724	3,4698	3,4684	3,4585	3,4547	3,4391	3,4383	3,4382	3,4383	
Muestra KCG 10	3,4674	3,5153	3,5137	3,5113	3,5032	3,4953	3,4903	3,4888	3,4889	3,4888	
Nota: "T" es igual al intervalo de tiempo, en minutos, en el que se determinaron los pesos.											

Tabla 2

Gel de cicatrización de silicona con filtro solar 30 SPF											
Resultados del estudio de evaporación											
	Barqueta de pesaje vacía (g)	Peso en T = 0 (g)	Peso en T = 5 (g)	Peso en T = 10 (g)	Peso a T = 40 (g)	Peso a T = 60 (g)	Peso en T = 180 (g)	Peso a T = 240 (g)	Peso en T = 300 (g)	Peso en T = 1440 (g)	
Muestra SSG 1	3,3015	3,4060	3,4032	3,4035	3,3963	3,3931	3,3799	3,3799	3,3793	3,3760	
Muestra SSG 2	3,6727	3,7753	3,7735	3,7723	3,7651	3,7619	3,7477	3,7477	3,7474	3,7438	
Muestra SSG 3	2,9276	3,0600	3,0568	3,0574	3,0490	3,0449	3,0259	3,0256	3,0255	3,0215	
Muestra SSG 4	3,2265	3,3601	3,3571	3,3548	3,3453	3,3410	3,3224	3,3230	3,3230	3,3200	
Muestra SSG 5	3,2729	3,4094	3,4000	3,3956	3,3829	3,3796	3,3595	3,3598	3,3601	3,3599	
Muestra SSG 6	3,3635	3,5084	3,5008	3,4980	3,4815	3,4768	3,4557	3,4500	3,4490	3,4700	
Muestra SSG 7	3,5379	3,6744	3,6721	3,6699	3,6617	3,6579	3,6396	3,6380	3,6373	3,6340	
Muestra SSG 8	3,7732	3,8523	3,8514	3,8498	3,8426	3,8399	3,8312	3,8307	3,8307	3,8275	
Muestra SSG 9	3,0460	3,1585	3,1567	3,1549	3,1472	3,1434	3,1301	3,1292	3,1292	3,1260	
Muestra SSG 10	2,9573	3,0348	3,0333	3,0318	3,0254	3,0221	3,0151	3,0142	3,0140	3,0100	
Nota: "T" es igual al intervalo de tiempo, en minutos, en el que se determinaron los pesos.											

Tabla 3

Gel de cicatrización de silicona con acetato de hidrocortisona al 1%											
Resultados del estudio de evaporación											
	Barqueta de pesaje vacía (g)	Peso a T = 0 (g)	Peso a T = 5 (g)	Peso a T = 10 (g)	Peso a T = 40 (g)	Peso a T = 60 (g)	Peso en T = 180 (g)	Peso a T = 240 (g)	Peso a T = 300 (g)	Peso a T = 1440 (g)	
Muestra HAG 1	3,1592	3,3599	3,3561	3,3524	3,3365	3,3373	3,3069	3,2583	3,2580	3,2582	
Muestra HAG 2	3,3183	3,4122	3,4094	3,4063	3,3935	3,3874	3,3742	3,3688	3,3642	3,3639	
Muestra HAG 3	3,4812	3,5898	3,5860	3,5827	3,5672	3,5611	3,5361	3,5380	3,5380	3,5353	
Muestra HAG 4	3,5457	3,6612	3,6580	3,6559	3,6394	3,6318	3,6052	3,6058	3,6054	3,6032	
Muestra HAG 5	3,4292	3,5117	3,5086	3,5071	3,4935	3,4881	3,4719	3,4742	3,4742	3,4751	
Muestra HAG 6	3,6278	3,7158	3,7118	3,7085	3,6952	3,6885	3,6712	3,6716	3,6723	3,6723	
Muestra HAG 7	3,5343	3,6615	3,6587	3,6554	3,6400	3,6314	3,6007	3,6030	3,6018	3,6002	
Muestra HAG 8	3,3502	3,4862	3,4820	3,4778	3,4624	3,4536	3,4204	3,4221	3,4204	3,4201	
Muestra HAG 9	3,5731	3,7100	3,7070	3,7048	3,6927	3,6831	3,6450	3,6450	3,6450	3,6449	
Muestra HAG	5,4784	3,5971	3,5942	3,5890	3,5806	3,5707	3,5412	3,5430	3,5410	3,5392	

Gel de cicatrización de silicona con acetato de hidroclorisona al 1%										
Resultados del estudio de evaporación										
	Barqueta de pesaje vacía (g)	Peso a T = 0 (g)	Peso a T = 5 (g)	Peso a T = 10 (g)	Peso a T = 40 (g)	Peso a T = 60 (g)	Peso en T = 180 (g)	Peso a T = 240 (g)	Peso a T = 300 (g)	Peso a T = 1440 (g)
10										
Nota: "T" es igual al intervalo de tiempo, en minutos, en el que se determinaron los pesos.										

Cálculos

Los valores de Porcentaje de Pérdida de Peso se calcularon de la siguiente manera:

$$(Peso \ a \ T=0 - Peso \ de \ Barqueta \ de \ Pesaje \ Vacía) - (Peso \ a \ T=n - Peso \ de \ Barqueta \ de \ Pesaje \ Vacía)$$

$$\% \ Pérdida \ de \ Peso = \frac{\text{-----}}{\text{-----}} \times 100$$

$$(Peso \ a \ T=0 - Peso \ de \ Barqueta \ de \ Pesaje \ Vacía)$$

Dónde n es el peso registrado a los tiempos de 5, 10, 40, 60, 180, 240, 300 y 1440 minutos.

Ejemplo: El porcentaje de pérdida de peso para el "Gel de Silicona con Acetato de Hidrocortisona al 1% a $T = 5$ minutos se determinaría por consiguiente.

$$(3,3599 \ g - 3,1592 \ g) - (3,3561 \ g - 3,1592 \ g)$$

$$\% \ Pérdida \ de \ Peso = \frac{\text{-----}}{\text{-----}} \times 100 = 1,8934 \ \%$$

$$(3,3599 \ g - 3,1592 \ g)$$

Los valores de Porcentaje de Pérdida de Peso se promediaron para cada uno de los tres productos en el intervalo de tiempo apropiado (5, 10, 40, 60, 180, 240, 300 y 1440) y se muestran gráficamente, véase la **Figura 1**.

Conclusión

1. El Gel de Cicatrización de Fórmula de Control, el "Gel de Cicatrización de Silicona con Filtro Solar 30 SPF" y el "Gel de Cicatrización de Silicona con Acetato de Hidrocortisona al 1%" alcanzaron todos pesos secos relativamente estables en la marca de 180 minutos.

Ejemplo 4

Detalles experimentales de las pruebas de SPF

Título:	Evaluación del factor de protección solar estático (SPF) de una fórmula que contiene filtro solar
Objetivo:	Medir el SPF Estático de una fórmula que contiene filtro solar de venta libre (OTC) y el Patrón de Homosalato al 8% (HMS) en voluntarios humanos de acuerdo con la Monografía Final de la FDA
Producto de prueba:	Formulación de Prueba - SPF esperado 30
Diseño del estudio:	No aleatorio, con evaluaciones cegadas
Resultados:	Cinco sujetos completaron la prueba. El SPF medio del producto de prueba, Formulación de Prueba, fue 33,1 ($n = 5$, $DT = 2,0$). Es probable que el producto de prueba cumpla con los requisitos de la Monografía Final de la FDA para el etiquetado como SPF Estático 30+. ¹
Experiencias adversas:	No se informó sobre Experiencias Adversas

Resumen:

El primer día del estudio, cada sujeto recibió una serie de dosis UV de un simulador solar de arco de xenón en un sitio desprotegido en la parte media de la espalda. El segundo día, se determinó la dosis mínima de eritema (MED) como la dosis más baja de UV que produjo un eritema leve que alcanzó los límites del sitio de exposición. A continuación se aplicaron 100 mg del producto de prueba y 100 mg del patrón de HMS en áreas separadas adyacentes de 50 cm² de la parte media de la espalda (Patrón de Homosalato (HMS) al 8% proporcionado por Cosmetech Laboratories, Inc., Fairfield, NJ).

El producto de prueba tenía un SPF esperado de 30 y el filtro solar del patrón de HMS tenía un SPF esperado de 4. Después de un período de secado de 15 minutos, se administraron dosis UV de 0,76 a 1,32 veces el producto de MED y 30 al área protegida con el filtro solar de prueba. Se administraron dosis de UV de 0,64 a 1,56 veces del

producto de la MED y 4 en el área protegida con filtro solar patrón de HMS. También se administró una serie de dosis UV en un segundo sitio sin protección. Al tercer día, se determinó la MED para los sitios protegidos con filtro solar y el sitio no protegido. El SPF de cada filtro solar se calculó como la razón de la MED para cada sitio protegido con filtro solar con respecto a la MED final.

- 5 En el PROTOCOLO se describen los procedimientos detallados para determinar el Factor de Protección Solar Estático de acuerdo con la Monografía 1 de Filtro Solar de la FDA.

Los detalles de las calibraciones para las lámparas 1, 2, 7, 8, 10, 13 y 14 se muestran en las CALIBRACIONES DE LA LÁMPARA.

De acuerdo con la Monografía Final 1 de la FDA, el SPF etiquetado se debe calcular de la siguiente manera:

- 10 $SPF \text{ etiquetado} = \text{Valor SPF Medio} - A$

Redondeado al número entero más cercano

Para valores de $SPF > 31$, el producto de prueba se puede etiquetar como SPF 30+

Donde $A = t s / \sqrt{n}$ y representa el intervalo de confianza de 95%.

$t = 5\%$ superior de la distribución t de Student

- 15 $s =$ Desviación Típica

$n =$ Número de Sujetos

Para que el panel sea válido, el SPF del filtro solar patrón de HMS debe estar dentro del intervalo de desviación típica del SPF esperado (es decir, $4,47 \pm 1,279$) y el intervalo de confianza de 95% para el SPF medio del filtro solar patrón de HMS debe contener el valor 4.

- 20 Resultados:

Cinco sujetos, 2 hombres y 3 mujeres, que dieron su consentimiento informado por escrito, completaron el estudio. Los sujetos que completaron todos los procedimientos incluyeron 2 con piel tipo I, 2 con piel tipo II y 1 con piel tipo III.1 Las edades oscilaban entre 21 y 38 años y la edad media era 30,4 ($n = 5$, $DT = 7,1$). Los resultados demográficos y de SPF estático de los sujetos en la Tabla 1.

- 25 El SPF estático medio del producto de prueba, la Formulación de Prueba, fue 33,1 ($n = 5$, $DT = 2,0$). El SPF medio del patrón de HMS fue 4,4 ($n = 5$, $DT = 0,4$).

Desviación del protocolo:

- 30 Se informó sobre Desviaciones del Protocolo para el Sujeto 04. Las evaluaciones repetidas de MED y SPF Final se realizaron fuera del marco de tiempo de 22 a 24 horas (21:50 y 21:54 respectivamente). Esta Desviación del Protocolo no afectó los resultados del estudio.

Inscripción:

El sujeto 03 fue descalificado durante los procedimientos del Día 1 por un medicamento prohibido y los Sujetos 05 y 06 fueron descalificados debido a un error de procedimiento. Los datos de estos sujetos no se incluyeron en este informe.

- 35

Tabla 1. Datos demográficos y de SPF estático de los sujetos para la formulación de prueba y el patrón de HMS SRL2008-105: Soluciones formuladas, LLC HMS

Sujeto Núm.*	ID SRL Núm.	Edad	Sexo	Tipo de Piel	Lámpara	MED Final (seg.)	Formulación de Prueba	Patrón de HMS
01	1792	21	F	I	8	10	34,50	4,40
02	1702	27	F	II	2	10	32,10	4,00
04	373	38	M	II	10	10	30,00	4,40
07	1803	29	M	III	1	13	34,54	4,38
08	895	37	F	I	2	8	34,50	5,00
Media = 30,4							Media = 33,1	Media = 4,4
DT = 7,1							DT = 2,0	DT = 0,4
n = 5							n = 5	n = 5

Sujeto 03 descalificado - med. prohibido

Sujeto 05 descalificado - error de procedimiento

Sujeto 06 descalificado - error de procedimiento

Conclusión:

5 Es probable que el producto de prueba, Formulación de Prueba de Referencia, cumpla con los requisitos de la Monografía Final de la FDA para el etiquetado como SPF estático 30+.¹

Referencias

1. U. S. Food and Drug Administration. Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Final Monograph; 21CFR Partes 310, 352, 700 y 740. Federal Register 64 (98) 21 Mayo, 1999. pág. 27666-27693

10 Protocolo

Objetivo: Medir el factor de protección solar estático (SPF) de una fórmula que contiene filtro solar de venta libre (OTC) de acuerdo con la Monografía Final de la FDA¹

Producto de prueba: SPF esperado 30

Diseño del estudio: No aleatorio, con evaluaciones cegadas

Sujetos: Se completarán cinco voluntarios masculinos y/o femeninos calificados con los tipos de piel I, II y/o III¹ para el producto de prueba. Con el permiso del Patrocinador, se pueden inscribir hasta 20 sujetos adicionales para completar los requisitos para las pruebas de la Monografía Final de la FDA.¹

Introducción:

15 La Monografía Final de la FDA¹ describe los procedimientos para determinar el factor de protección solar estático. El SPF estático se define por la proporción de la dosis mínima de eritema de radiación ultravioleta para la piel protegida con filtro solar con respecto a la de la piel sin protección. La dosis mínima de eritema (MED) es la dosis de radiación ultravioleta (UV) que produce eritema leve (quemaduras solares) con bordes claramente definidos, de 22 a 24 horas después de la administración. Las dosis programadas de radiación UV se administraron utilizando una lámpara de arco de xenón que simulaba la radiación solar. El técnico verificó la salida del simulador solar utilizando un radiómetro calibrado para asegurar que la irradiancia eritémica eficaz fuera constante. Se registraron lecturas de irradiancia eritémica eficaz.

20 **Objetivo:**

El objetivo de esta prueba fue medir el SPF estático de una fórmula que contiene filtro solar de venta libre (OTC) de acuerdo con la Monografía Final de la FDA.¹

Diseño:

Este fue un estudio no aleatorio con evaluaciones cegadas.

25 **Sujetos:**

Los sujetos incluyeron hasta 25 voluntarios sanos, hombres y mujeres, completados por producto con los tipos de piel I, II y/o III¹ (Véase más abajo).

Tipo de piel	Eritema y reacciones de bronceado a la primera exposición al sol en Spring*
I	Siempre se quema con facilidad; nunca se broncea
II	Siempre se quema con facilidad; se broncea mínimamente
III	Se quema moderadamente; se broncea gradualmente
IV	Se quema mínimamente; siempre se broncea bien
* Respuestas referidas por el sujeto a 1 hora de exposición al sol en verano	

Los sujetos informaron sobre cualquier medicamento de venta libre o recetado utilizado en la semana anterior y durante la participación en el estudio. Los sujetos también cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Al menos 18 años de edad, que proporcione un consentimiento informado por escrito legalmente efectivo
- Dispuesto y capaz de asistir a las citas de estudio y seguir las instrucciones
- Buena salud general
- Dispuesto a evitar la exposición al sol y a la lámpara de bronceado durante el estudio

Criterio de exclusión:

- Historial de respuesta anormal a la radiación UV o sensibilidad a cualquier ingrediente de los productos de prueba.
- Quemaduras solares, bronceado, lesiones cutáneas activas, tonos de piel desiguales o cualquier afección tal como nevos, imperfecciones o lunares que puedan interferir en los procedimientos del estudio.
- Uso de cualquier medicamento que pueda afectar a los resultados del estudio, p. ej. fármacos fotosensibilizadores, antihistamínicos, analgésicos o antiinflamatorios
- Embarazo, lactancia o cualquier afección que pueda aumentar el riesgo de participación en el estudio.
- Exposición a cama de bronceado o lámpara de bronceado en los últimos 3 meses

Procedimientos de estudio:

Todos los procedimientos (aplicación del producto, dosis de UV y evaluaciones) se realizaron con los sujetos en la misma posición.

Día 1:

Inscripción de sujetos

Los posibles sujetos informaron al laboratorio de pruebas y recibieron una explicación completa de los procedimientos del estudio. Si deseaban participar y aceptaban las condiciones del estudio, los sujetos firmaban un formulario de consentimiento por escrito y con testigos y un permiso para divulgar un formulario de datos clínicos personales, y proporcionaban un breve historial médico. Se examinó la parte posterior, entre la línea del cinturón y los omóplatos, para detectar tonos de piel desiguales y manchas, utilizando una lámpara de Woods. El técnico completó el Formulario de Historial de los Sujetos y los sujetos calificados se inscribieron en el estudio. Se asignaron números a los sujetos en el orden de inscripción en el estudio.

Administración de dosis MED

Se administró una serie cronometrada de 5 dosis de UV, que aumentaron en incrementos de 25 por ciento, a la mitad de la espalda, justo debajo de los omóplatos y por encima de la línea del cinturón. Las dosis de UV para la MED, el tiempo en que se completaron las dosis y las lecturas de la lámpara se registraron en el formulario MED.

Los sujetos recibieron instrucciones de evitar la exposición a los rayos UV, y a medicaciones fotosensibilizadoras, analgésicas, antihistamínicas y antiinflamatorias y de regresar al laboratorio de pruebas 22 a 24 horas después de completar las dosis de UV.

Día 2:

Determinación de MED

Los sujetos regresaron al laboratorio de pruebas en las 22 a 24 horas posteriores a la finalización de las dosis MED para la evaluación de las respuestas y fueron interrogados de manera no directa para evaluar el cumplimiento, identificar medicamentos concomitantes y controlar las experiencias adversas. Un evaluador capacitado calificó las respuestas de los sitios expuestos a los rayos UV, bajo iluminación fluorescente cálida o de tungsteno de 450 a 550 lux, utilizando la escala de clasificación que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Escala de calificación para las respuestas de eritema a las dosis de UV administradas en sitios no tratados y sitios tratados con protector solar

- 0 Sin respuesta de eritema
- 1 Eritema mínimamente perceptible
- 2 Eritema leve con bordes claramente definidos.
- 3 Eritema moderado con bordes nítidos*
- 4 Eritema de color rojo oscuro con bordes nítidos*
- 5 Eritema de color rojo oscuro con bordes nítidos y posible edema*
- 6 Eritema intenso con bordes nítidos y edema*

* Si el eritema moderado, de color rojo oscuro o intenso no alcanzaba los bordes del sitio expuesto, se proporcionaba una explicación en la sección de comentarios de los formularios de evaluación

5 La MED se determinó como el primer sitio de exposición en la serie que produce un grado de eritema de al menos 2 (Eritema leve con bordes claramente definidos). La progresión de los grados de eritema debía ser acorde con las dosis de UV administradas.

Si había respuestas pronunciadas de bronceado, el sujeto se consideraba probable Tipo IV y no estaría cualificado para el estudio. En este caso, el sujeto debía ser eliminado del estudio y reemplazado. Se registraron las calificaciones para cada sitio expuesto a los rayos UV, cualquier comentario y el tiempo de evaluación.

10 Cuando fue necesario para la programación práctica, se permitió al sujeto abandonar el laboratorio de pruebas en este punto y regresar en el plazo de una semana para completar los procedimientos del Día 2.

Aplicación de productos para la determinación de SPF

Si la participación del sujeto en el estudio había sido interrumpida, el sujeto debía ser interrogado de manera no directa para evaluar el cumplimiento, identificar medicamentos concomitantes y verificar las experiencias adversas.

15 El técnico del estudio dibujó rectángulos de 50 cm² en las ubicaciones designadas sobre la espalda del sujeto entre la línea del cinturón y los omóplatos utilizando una plantilla y un marcador indeleble. A continuación, el técnico aplicó 100 mg de producto de prueba en su rectángulo designado y 100 mg del patrón de HMS en un rectángulo adyacente. Los filtros solares se aplicaron "unciendo" el material a través del área y extendiendo suavemente, utilizando un dedil, hasta que se aplique una película uniforme en toda el área.

20 El técnico documentó las designaciones de fórmulas de productos, las ubicaciones de los sitios de prueba y el tiempo de aplicación.

Dosis de UV para determinaciones de SPF estático

25 Después de al menos 15 minutos, el técnico administró una serie de 7 dosis de UV temporizadas que aumentaban progresivamente en los sitios tratados con los productos de prueba. La serie de dosis se determinó por el producto de SPF esperado de cada producto de prueba, la MED del sujeto y el siguiente número:

Múltiplo de la MED del sujeto y SPF esperado (SPF > 15)						
0,76	0,87	0,93	1,00	1,07	1,15	1,32

El técnico documentó las dosis de UV, los tiempos completados y las lecturas de irradiancia eficaz de la lámpara para cada producto de prueba.

Dosis de UV para el patrón de HMS

30 Al menos 15 minutos después de la aplicación del patrón de HMS, el técnico administró 7 dosis de UV temporizadas, progresivamente crecientes en el sitio del patrón de HMS. La serie de dosis se determinó por el producto del SPF del patrón de HMS (4), la MED del sujeto y los siguientes números:

Múltiplo de la MED del sujeto y patrón de HMS (SPF = 4)						
0,64	0,80	0,90	1,00	1,10	1,25	1,56

El técnico documentó las dosis de UV para el patrón de HMS, el tiempo completado y la lectura de irradiancia eficaz de la lámpara.

Dosis de UV para la Determinación Repetida de MED

- 5 El técnico administró una serie cronometrada de 5 dosis de UV, que aumentaron en incrementos de 25 por ciento, a un área desprotegida de la parte media de la espalda. La serie de 5 dosis incluyó la MED original en el centro de la siguiente manera:

	Múltiplo del original			MED	
0,64	0,80	1,00	1,25	1,56	

Se registraron las dosis de UV para al MED repetida, el tiempo completado y la irradiancia eficaz de la lámpara.

- 10 El técnico dio instrucciones a los sujetos de regresar al laboratorio de pruebas para su evaluación en el plazo de las 22 a 24 horas posteriores a la finalización de las dosis de UV para determinar el SPF estático, el SPF del patrón de HMS y la MED repetida.

Día 3:

Evaluación de Respuestas a Dosis de UV para SPF estático y MED Repetida

- 15 Los sujetos regresaron al laboratorio de pruebas y fueron interrogados de manera no directa para evaluar el cumplimiento, identificar medicamentos concomitantes y controlar las experiencias adversas. Un evaluador capacitado, que no participó en la aplicación del producto o la administración de dosis de UV, calificó todos los sitios que recibieron dosis de UV, utilizando la escala que se muestra en la Tabla 1. El técnico que aplicó el producto de prueba y administró las dosis de UV tuvo permiso para ayudar al evaluador, pero el técnico no tenía permitido influir sobre el evaluador en la calificación de las respuestas a UV. Se registraron los grados de las respuestas de todos los sitios tratados con filtro solar.
- 20

Computación del SPF:

El técnico determinó la MED repetida como se indicó anteriormente y calculó los valores de SPF para cada sujeto.

- 25 La MED final debía ser la MED repetida, a menos que no se pudiera determinar la MED repetida. En ese caso, se utilizaría la MED inicial como MED final.

Los valores de SPF se calcularon como la razón de la MED para los sitios protegidos con protector solar con respecto a la MED final.

Los SPF marcados se calcularon de la siguiente manera, basándose en 20 sujetos:

Valor medio de SPF - A

- 30 (redondeado al número entero más cercano)

Dónde

$$A = ts/\sqrt{n}$$

t = 5% superior de la distribución t de Student

s = Desviación Típica

- 35 n = Número de Sujetos

Para que el panel sea válido, el SPF del filtro solar del patrón de HMS debe estar dentro del intervalo de desviación típica del SPF esperado (es decir, $4,47 \pm 1,279$) y el intervalo de confianza del 95% para el SPF medio del filtro solar del patrón de HMS debe contener el valor 4\$.

Experiencias adversas:

5 Cualquier experiencia adversa debía ser documentada en el archivo del sujeto y debía obtener atención médica inmediata si era apropiado. Cualquier experiencia adversa grave definida como potencialmente mortal o que requiriera medidas de emergencia debía referirse al patrocinador en el plazo de 24 horas. Todas las experiencias adversas se deben referir al patrocinador.

Reemplazo de sujetos:

Cualquier sujeto descalificado por incumplimiento o experiencia adversa debía ser reemplazado. Los sujetos cuyos datos no permitieron el cálculo satisfactorio de los valores de SPF debían ser reemplazados.

Referencia:

10 1. U.S. Food and Drug Administration. Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Final Monograph; 21CFR Partes 310, 352, 700 y 740. Federal Register 64 (98) 21 Mayo, 1999. pág. 27666-27693

Calibraciones de las lámparas

17 de abril de 2008

Calibración de las lámparas 1, 2, 7, 8,10 y 14 (Fecha de calibración)

15

Intervalo (nm)	Lámpara 1 S/N Filtro 4533 Bombilla 010806 322470 (19/01/08)	Lámpara 2 S/N Filtro 4534 Bombilla 05144 322474 (07/04/08)	Lámpara 7 S/N Filtro 9533 Bombilla 080105 323771 (16/04/08)	Lámpara 8 S/N Filtro 9560 Bombilla 121805 323769 (16/04/08)	Lámpara 10 S/N Filtro 9655 Bombilla 081806C 323774 (14/04/08)	Lámpara 14 S/N Filtro 11476 Bombilla 07072-2 323006 (12/9/07)	Requisitos	
							Collpa 2006 [1]%	FDA 2007 [2]%
Porcentaje relativo de contribución a la eficacia eritemática								
<290	0,01	0,00	0,087%	0,012%	0,019%	0,01	<0,1	<0,1
290-300	5,8	4,7	6,7%	6,5%	4,7%	7,1	1,0-8,0	46,0-67,0
290-310	60,6	56,5	61,8%	60,4%	56,7%	62,7	49,0-65,0	
290-320	89,2	86,3	89,3%	87,5%	86,8%	89,0	85,0-90,0	80,0-91,0
290-330	94,3	92,1	94,1%	93,1%	92,5%	93,9	91,5-95,5	86,5-95,5
290-340	963	94,5	96,0%	95,6%	94,8%	95,8	94,0-97-0	90,5-97,0
290-350	97,7	96,5	97,4%	97,4%	96,7%	97,4	-	93,5-98,6
290-400	100,0	100,0	99,9%	100,0%	100,0%	100,0	99,9-100	93,5-100,0
Razones (%)								
UVAII/UV		26,5	23,3	25,3	30,2%	25,3 24,6	≥20	-
UVAI/UV		62,0	68,0	64,6	60,9%	64,6 65,4	≥60	-
Valores absolutos								
Potencia total (mw/cm²)							<150	<150

REIVINDICACIONES

1. Una preparación extensible para ayudar a la curación de heridas y para mejorar las características del tejido desarrollado post-epitelialmente en el sitio de la herida, comprendiendo dicha preparación:

a) un componente volátil, en donde el componente volátil es un siloxano cíclico;

5 b) precursores de matriz de siloxano que comprenden dimeticona y/o polímero cruzado de dimeticona; en donde dichos precursores son capaces de formar una matriz de siloxano a temperaturas en el intervalo de 35 a 37,8 °C (95 a 100 grados Fahrenheit) durante la evaporación del componente volátil;

c) un componente activo que comprende un esteroide o un componente absorbente de UV en donde el componente activo tiene baja miscibilidad y baja solubilidad en dichos precursores de matriz de siloxano;

10 d) un coagente volátil que incluye al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en dimetil isosorbida, pentilenglicol y miristato de isopropilo;

en donde dicho coagente volátil es capaz de formar un complejo con dicho componente activo para formar un componente activo solubilizado; en donde el complejo es miscible en dichos precursores de matriz de siloxano; y en donde todo o una parte de dicho coagente volátil se evapora de la preparación tras la formación de la matriz de siloxano.

15

2. La preparación extensible según la reivindicación 1, en donde el componente activo comprende un agente que tiene actividad de filtro solar.

3. La preparación extensible según la reivindicación 1, en donde el componente activo comprende un agente que tiene actividad antihistamínica o para el alivio del dolor.

20 4. La preparación extensible según la reivindicación 2, en donde el componente activo comprende uno o más de los siguientes: Octocrileno (ISP Escalol 597), Octinoxato (ISP Escalol 557), Octisalato (ISP Escalol 587) u Oxibenzona (ISP Escalol 567).

5. La preparación extensible según la reivindicación 3, en donde el componente activo comprende Acetato de Hidrocortisona USP.

25 6. La preparación extensible según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en donde el coagente volátil comprende Dimetil isosorbida.

7. La preparación extensible según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en donde el coagente volátil comprende miristato de isopropilo.

30 8. La preparación extensible según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en donde el coagente volátil comprende pentilenglicol.

9. La preparación extensible según la reivindicación 1, en donde los precursores de la matriz de siloxano comprenden polímero cruzado de dimeticona, sílice pirógena y dimeticona.

10. La preparación extensible según la reivindicación 1, en donde el componente volátil es ciclopentasiloxano.

35 11. Un método para la preparación de una preparación extensible para ayudar a la curación de heridas y al desarrollo de tejido cicatricial, comprendiendo dicha preparación:

a) un componente volátil, en donde el componente volátil es un siloxano cíclico;

b) precursores de matriz de siloxano que comprenden dimeticona y/o polímero cruzado de dimeticona; en donde dichos precursores son capaces de formar una matriz de siloxano a temperaturas en el intervalo de 35 a 37,8 °C (95 a 100 grados Fahrenheit) durante la evaporación del componente volátil;

40 c) un componente activo que comprende un esteroide o un componente absorbente de UV en donde el componente activo tiene baja miscibilidad y baja solubilidad en dichos precursores de matriz de siloxano;

d) un coagente volátil que incluye al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en dimetil isosorbida, pentilenglicol y miristato de isopropilo;

en donde dicho coagente volátil es capaz de formar un complejo con dicho componente activo para formar un componente activo solubilizado; en donde el complejo es miscible en dichos precursores de matriz de siloxano; y en donde todo o una parte de dicho coagente volátil se evapora de la preparación tras la formación de la matriz de siloxano;

45

comprendiendo dicho método las etapas de:

- a) proporcionar dicho componente activo
- b) proporcionar dicho coagente volátil
- c) proporcionar precursores de matriz de siloxano
- d) formar un complejo entre el coagente volátil y dicho componente activo que es miscible.

- 5 12. El método de la reivindicación 11, en donde los precursores de la matriz de siloxano comprenden sílice pirógena y dimeticona y el componente volátil comprende ciclopentasiloxano.
13. El método de la reivindicación 11, en donde el coagente volátil comprende miristato de isopropilo y el componente activo comprende uno o más de los siguientes: Octocrileno (ISP Escalol 597), Octinoxato (ISP Escalol 557), Octisalato (ISP Escalol 587) u Oxibenzona (ISP Escalol 567).
- 10 14. El método de la reivindicación 11, en donde el coagente volátil comprende pentilenglicol y/o dimetil isosorbida y el componente activo comprende Acetato de Hidrocortisona.

ESTUDIO DE EVAPORACIÓN DE GEL

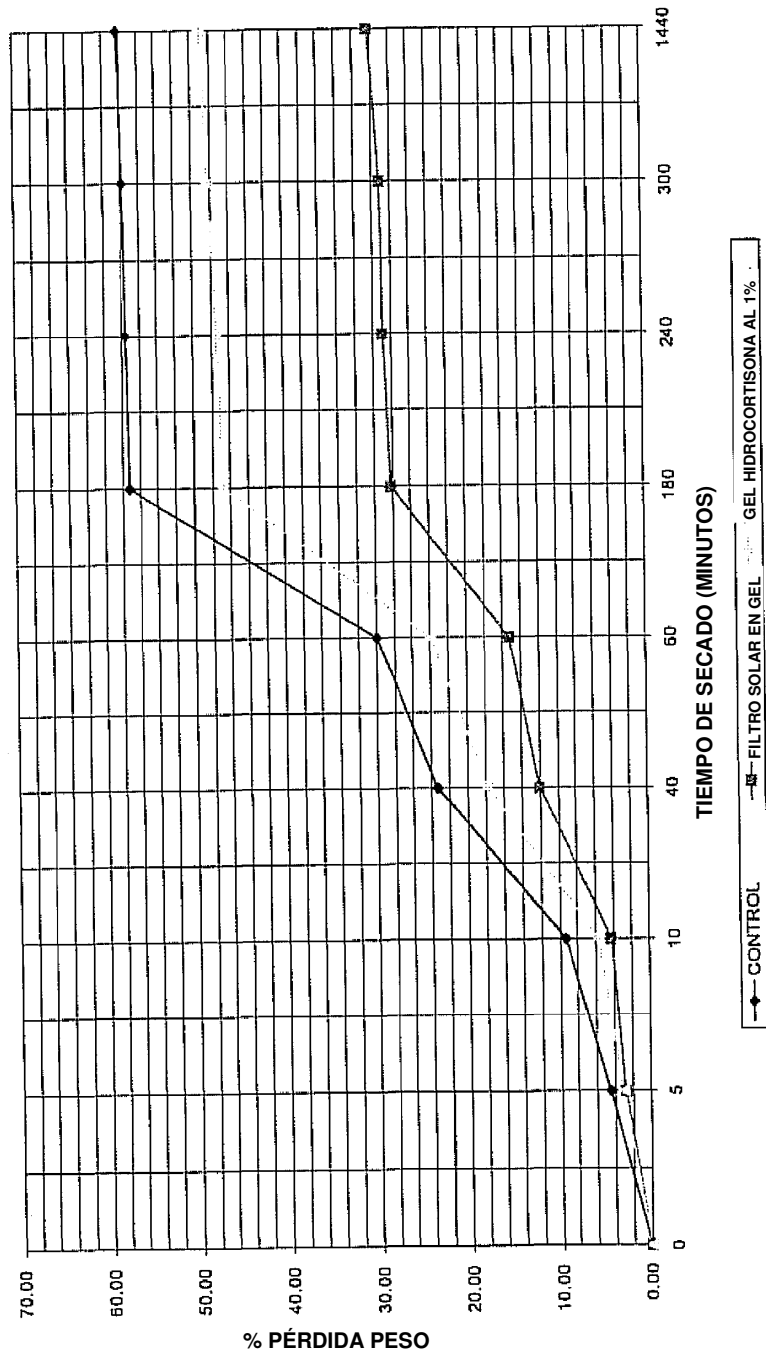


FIGURA 1