

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 093**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37	(2006.01)	A61K 38/095	(2009.01)
A61K 9/08	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)	A61K 38/17	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)	A61K 8/58	(2006.01)
A61K 31/196	(2006.01)	A61K 31/60	(2006.01)
A61K 8/55	(2006.01)	A61Q 19/00	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)	A61K 9/12	(2006.01)
A61K 31/573	(2006.01)	A61K 31/593	(2006.01)
A61P 31/04	(2006.01)	A61K 8/34	(2006.01)
A61K 38/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2014 PCT/SE2014/051313**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15072909**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2014 E 14861615 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **06.07.2022 EP 3068437**

54 Título: **Portador tópico pulverizable y composición que comprende fosfatidilcolina**

30 Prioridad:

14.11.2013 SE 1300710

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

10.11.2022

73 Titular/es:

**LIPIDOR AB (100.0%)
Hornsbergs Strand 49
112 16 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**HERSLÖF, BENGT y
HOLMBÄCK, JAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 745 093 T5

DESCRIPCIÓN

Portador tópico pulverizable y composición que comprende fosfatidilcolina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un portador de agentes farmacéutica y/o cosméticamente activos y a composiciones farmacéuticas y cosméticas para administración tópica que comprenden el portador y agentes farmacéutica o cosméticamente activos.

10

Antecedentes de la invención

Las composiciones farmacéuticas para la administración tópica son de dos clases: una clase que tiene como objetivo administrar un agente farmacéuticamente activo en la piel sana o enferma para producir su efecto en la piel y/o en una o más capas de la piel y la otra clase que tiene como objetivo administrar un agente farmacéuticamente activo a través de la piel. Las composiciones cosméticas están diseñadas para administración tópica sobre piel sana y para producir su efecto sobre la piel.

15

El documento WO 2011/056115 describe una composición de portador lipídico, que comprende o que consiste sustancialmente en lípido polar, aceite de silicona volátil y un alcohol inferior.

20

Objetivos de la invención

Es un objetivo de la invención proporcionar una composición farmacéutica o cosmética líquida para la administración tópica de un agente farmacéutica o cosméticamente activo, respectivamente, a la piel de una persona o un animal, que sea fácilmente administrable y capaz de formar una capa lipídica coherente en la piel. Es deseable que la composición mencionada anteriormente presente una o más de las siguientes características tras la aplicación a la piel:

25

- 30 - restablecimiento de la barrera protectora de la piel si se aplica a la piel si dicha barrera ha sido comprometida; y/o
- falta de irritación de la piel.

Otros objetivos de la invención incluyen proporcionar un portador de un agente farmacéutica o cosméticamente activo destinado a la administración a la piel de una persona o un animal y un procedimiento para incorporar el agente activo en el portador para formar una composición farmacéutica o cosmética tópica. Otros objetivos de la invención serán evidentes a partir del siguiente sumario de la invención, realizaciones preferentes de la misma descritas en forma de ejemplos y a partir de las reivindicaciones adjuntas.

35

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se describe un portador farmacéutico o cosmético para la administración tópica que consiste sustancialmente en fosfatidilcolina, monoglicérido, éster de ácido graso de alcohol C₁-C₃ y disolvente volátil que comprende etanol. El portador es un líquido homogéneo monofásico a temperatura ambiente (20 °C). El portador, opcionalmente, puede comprender uno o más miembros del grupo que consiste en antioxidante, colorante, odorizante, conservante y desnaturalizante.

40

45

Más particularmente, el portador farmacéutico o cosmético de la invención para la administración tópica consiste sustancialmente en: fosfatidilcolina; monoglicérido; éster de ácido graso de alcohol C₁-C₃; disolvente volátil seleccionado del grupo que consiste en: etanol; etanol y alcohol C₃-C₄; etanol y aceite de silicona volátil; etanol, alcohol C₃-C₄ y aceite de silicona volátil; en el que el portador, opcionalmente, comprende uno o más miembros del grupo que consiste en antioxidante, colorante, odorizante, conservante y desnaturalizante.

50

La fosfatidilcolina de la invención puede ser natural o sintética. La fosfatidilcolina natural incluye fosfolípidos enriquecidos de soja (lecitina de soja, PC de soja, por ejemplo, Lipoid S 100 y Lipoid S 75), girasol o colza, que contienen al menos un 50 % en peso de fosfatidilcolina, consistiendo el resto principalmente en otros lípidos polares (tales como fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y galactolípidos) y acilgliceroles (monoacilgliceroles, diacilgliceroles y triacilgliceroles). Los ejemplos de fosfatidilcolina sintética comprenden dioleoil fosfatidilcolina y dimiristoil fosfatidilcolina.

55

En esta solicitud, "en la piel" incluye la capa más externa de la piel, el estrato córneo. Una composición farmacéutica o cosmética de la invención está diseñada para la administración tópica a la piel, que incluye los intersticios en el estrato córneo.

60

De acuerdo con la presente divulgación, "vehículo" es sinónimo de "portador".

65

Los monoglicéridos disponibles comercialmente adecuados para su uso en la invención comprenden mezclas de

monoacilglicerol con diglicéridos (diacilglicerol) y/o triglicéridos (triacilglicerol). Los ejemplos de monoglicéridos incluyen, pero sin limitación, monoglicéridos de cadena media que contienen 40 % en peso o más de monoacilglicerol C₈-C₁₀ y monooleína que contiene 50 % en peso o más de monooleoilglicerol. Los ésteres de ácido graso preferidos de la invención son miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oleato de etilo y laurato de metilo.

5 Además del etanol, el disolvente volátil de la invención puede comprender uno o más de alcohol C₃-C₄, tal como isopropanol y n-butanol, y aceite de silicona volátil, tal como ciclometicona 5-NF (decametilciclopentasiloxano) y/o, menos preferido, dodecametilciclohexasiloxano y/o decametiltetrasiloxano. Todos los componentes del disolvente volátil tienen un punto de ebullición de 200 °C o menos a presión ambiente (101,32 kPa [1 atm]), excepto el aceite de
10 silicona volátil, que puede tener un punto de ebullición a 101,32 kPa (1 atm) de hasta 250 °C. Los aceites de silicona preferidos tienen puntos de ebullición en el intervalo de 180 - 250 °C a 101,32 kPa (1 atm).

En el portador farmacéutico de la invención se puede incorporar uno o más agentes farmacéuticamente activos, por lo que se forma una composición farmacéutica para administración tópica. La composición de la invención está destinada a administrar eficientemente el agente activo en la piel y no está destinada ni es útil para la administración transdérmica de un agente farmacéuticamente activo. El uno o más agentes farmacéuticamente activos de la invención se seleccionan del grupo que consiste en: agente antimicrobiano, antibiótico; agente antimicótico; agente antibacteriano; agente antifúngico; agente antiviral; antiséptico; antiflogístico; agente antipruriginoso; agente antipsoriático; agente antitusivo; agente antialopecia; agente antiacné; agente antiinflamatorio; analgésico; agente antiulceroso; anestesia local; y agente modificador de la respuesta inmune.

Más particularmente, el agente farmacéuticamente activo de la invención se selecciona de: agentes antibacterianos, tales como oxitetraciclina, ácido fusídico, gentamicina, mupirocina, retapamulina (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antimicóticos, tales como nistatina, clotrimazol, miconazol, econazol, ketoconazol, bifonazol y combinaciones de derivados de imidazol y triazol, ciclopirox, terbinafina, fluconazol y amorolfina (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antivirales, tales como aciclovir, valaciclovir, penciclovir, fanciclovir, foscarnet (hexahidrato de fosfonoformiato trisódico) y docosanol (y sus sales farmacéuticamente aceptables); antisépticos, tales como clorhexidina, cloruro de benzalconio y peróxido de hidrógeno; agentes antiinflamatorios (glucocorticoides), tales como hidrocortisona, clobetasona, triamcinolona, betametasona, mometasona y clobetasol (y sus sales farmacéuticamente aceptables); antiflogísticos/analgésicos, tales como ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, diclofenaco, ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, capsaicina, nicotinato (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antiprurícticos, tales como glucocorticoides, por ejemplo, hidrocortisona, clobetasona, clobetasol, desonida, mometasona y betametasona, y anestésicos locales, por ejemplo, lidocaína y prilocaína (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antipsoriáticos, tales como calcipotriol, calcitriol, 7-deshidrocolesterol, colecalciferol, maxacalcitol, doxercalciferol, paricalcitol, inecalcitol, eldecalcitol, betametasona y ciclosporina A (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes para el tratamiento del eccema y la dermatitis atópica: tacrólimus y pimecrólimus (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antiglaucomatosos, tales como timolol, betaxolol, latanoprost, bimatoprost y travoprost (y sus sales farmacéuticamente aceptables); anestésicos locales, tales como lidocaína, prilocaína, ropivacaína, mepivacaína, bupivacaína, levobupivacaína, benzocaína y tetracaína (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes para la disfunción eréctil, tales como alprostadil (prostaglandina E1) (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes anticaspas, tales como sulfuros de selenio, piroctona oleamina y ketoconazol; agentes antialopecia, tales como minoxidil (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antiacné, tales como tretinoína (ácido retinoico), isotretinoína, adapaleno, peróxido de benzoílo, clindamicina, ácido azelaico, niacinamida (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes de curación de heridas, tales como ácido pantoténico, dexpanthenol y ácido fusídico (y sus sales farmacéuticamente aceptables); hormonas esteroides, tales como prednisona, dexametasona, triamcinolona, fludrocortisona, testosterona, estradiol, diestilbestrol; y hormonas peptídicas, tales como oxitocina, LL-37, DPK-060 y PXL-01 (y sus sales farmacéuticamente aceptables).

De acuerdo con una realización, el al menos un agente farmacéuticamente activo es calcipotriol, betametasona (o sus ésteres), hidrocortisona (o sus ésteres), furoato de mometasona y/o diclofenaco (o sus sales).

Un antioxidante de la invención es cualquier componente adicional que inhibe la degradación de otros componentes debido a la oxidación. Los antioxidantes se ejemplifican en, pero no se limitan a, agentes reductores, tales como tioles, ácido ascórbico o polifenoles, eliminadores de radicales libres, tales como tocoferoles (vitamina E) y tocotrienoles, agentes secuestrantes, tales como EDTA y fosfonatos, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido glicólico o ácido láctico. Un experto en la materia entiende qué colorantes, odorizantes y conservantes son adecuados para un portador de acuerdo con la presente invención.

Un desnaturalizante, como se define en la presente divulgación, es un agente o una mezcla de agentes que hacen que la composición de la invención no sea atractiva para el consumo humano. Los ejemplos de desnaturalizantes son los ésteres de ácido Itálico, 2-isopropil-5-metilfenol, benzoato de denatonio, 3-metil-ciclopentadecanona, acetato de etilo y sus combinaciones. Los alcoholes C₃-C₄ pueden ser parte del sistema desnaturalizante, pero en el contexto de la invención están compuestos por el disolvente volátil descrito en la presente. A temperatura ambiente (20 °C), una temperatura conveniente para la administración, el portador y la composición de la invención son líquidos homogéneos monofásicos. Se administran preferentemente a la piel mediante pulverización. Para la administración se puede usar cualquier bomba de pulverización adecuada para la administración tópica de composiciones líquidas. La evaporación

del disolvente volátil de la piel deja una capa coherente sobre la misma. La capa así formada carece de una sensación grasosa, reduce la pérdida de agua a través de la piel y restablece la barrera protectora de la piel si está comprometida.

El portador y las composiciones de la invención son bien tolerados por la piel humana sana e irritada.

5 Después de la evaporación del disolvente, los componentes no volátiles del portador y las composiciones de la invención forman una capa continua de fase única en la piel que reduce la pérdida de agua a través de la piel.

10 Un agente farmacéuticamente activo comprendido por la composición de la invención puede ser cualquier agente adecuado para tratar una afección cutánea susceptible de tratamiento tópico.

15 La composición de la invención es particularmente útil para tratar afecciones inflamatorias, tales como dermatitis atópica. La hidrocortisona es un agente farmacéuticamente activo preferido para tratar el eritema que se puede incorporar al portador de la invención y puede estar comprendida por la composición de la invención. El diclofenaco es otro agente farmacéuticamente activo preferido para tratar la inflamación de la piel que se puede incorporar al portador de la invención y puede estar comprendido en la composición de la invención.

20 La composición farmacéutica de la invención también es particularmente útil para tratar la psoriasis. El calcipotriol es un agente farmacéuticamente activo preferido para tratar la psoriasis que se puede incorporar al vehículo de la invención y puede estar comprendido en la composición de la invención.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un portador farmacéutico o cosmético para administración tópica que consiste sustancialmente en:

25 fosfatidilcolina;
monoglicérido;
éster de ácido graso de alcohol C₁-C₃;
disolvente volátil seleccionado del grupo que consiste en:

30 etanol; etanol y alcohol C₃-C₄; etanol y aceite de silicona volátil; etanol, alcohol C₃-C₄ y aceite de silicona volátil; en el que el portador, opcionalmente, comprende uno o más miembros del grupo que consiste en antioxidante, colorante, odorizante, conservante y desnaturalizante.

De acuerdo con una realización de la invención, el portador comprende:

35 de 2 % o 5 % a 15 % o 20 % o 25 % o 30 % o 40 % en peso de fosfatidilcolina;
de 2 % o 5 % a 15 % o 20 % o 25 % en peso de monoglicérido;
de 2 % o 5 % a 15 % o 20 % o 25 % o 30 % en peso de éster de ácido graso de alcohol C₁-C₃;
40 siendo el resto etanol a una concentración de al menos 25 %, comprendiendo el etanol, opcionalmente, uno o varios de:

- i) hasta 20 % o 30 % o 40 % o 50 % en peso de alcohol C₃-C₄;
- ii) hasta 50 % o 60 % o incluso 75 % en peso de aceite de silicona volátil;
- 45 iii) hasta 1 % en peso de antioxidante, colorante, odorizante, conservante y desnaturalizante.

De acuerdo con una realización, la cantidad de etanol en un portador de la invención está en el intervalo de 20 % a 90 % en peso.

50 De acuerdo con una realización, la cantidad de alcohol C₃-C₄ en un portador de la invención está en el intervalo de 1 % a 20 % en peso.

De acuerdo con otra realización, el etanol del portador comprende hasta 50 % de isopropanol.

55 De acuerdo con otra realización más, la cantidad de aceite de silicona volátil en un portador de la invención está en el intervalo de 10 % a 55 % en peso.

De acuerdo con una realización, el portador comprende hasta 2 % de desnaturalizante.

Decametil ciclopentasiloxano es un aceite de silicona volátil preferido del portador de la invención.

60 La composición farmacéutica de la invención consiste sustancialmente en:

- a) de 90 % o 95 % o 98 % y hasta 99,999 % en peso del portador farmacéutico de la invención;
- 65 b) de 0,001 % o 0,1 % a 2 % o 5 % o excepcionalmente hasta 10 % en peso de al menos un agente farmacéuticamente activo.

De acuerdo con una realización preferente, la composición farmacéutica de la invención consiste en un portador (a):

a) de 90 % o 95 % o 98 % y hasta 99,999 % en peso de portador que consiste en:

5 de 2 % o 5 % a 15 % o 20 % o 25 % o 30 % o 40 % en peso de fosfatidilcolina; de 2 % o 5 % a 15 % o 20 % o 25 % en peso de monoglicérido;
de 2 % o 5 % a 15 % o 20 % o 25 % o 30 % en peso de éster de ácido graso de alcohol C₁-C₃;
siendo el resto etanol de una concentración de al menos 25 %, comprendiendo el etanol, opcionalmente, uno
10 o varios de:

- i) hasta 20 % o 30 % o 40 % o incluso hasta 50 % en peso de alcohol C₃-C₄;
- ii) hasta 50 % o 60 % o incluso 75 % en peso de aceite de silicona volátil,
- iii) hasta 1 % en peso de antioxidante, colorante, odorizante, conservante y desnaturalizante;

15 y
b) de 0,001 % o 0,1 % a 2 % o 5 % o excepcionalmente hasta 10 % en peso de al menos un agente farmacéuticamente activo; en el que las porciones en peso del portador y al menos un agente farmacéuticamente activo en la composición se suman hasta un total de 100 %.

20 De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica comprende hasta 2 % desnaturalizante.

Decametilciclopentasiloxano es un aceite de silicona volátil preferido de la composición farmacéutica de la invención.

La composición cosmética de la invención consiste sustancialmente en:

25 a) de 90 % o 95 % o 98 % y hasta 99,999 % en peso del portador cosmético de la invención, y
b) de 0,001 % o 0,1 % a 2 % o 5 % o excepcionalmente hasta 10 % en peso de uno o más agentes cosméticamente activos.

30 Las porciones en peso del portador y uno o más agente cosméticamente activo en la composición se suman hasta un total de 100 %.

De acuerdo con una realización preferente, la composición cosmética de la invención consiste sustancialmente en a un portador (a):

35 a) de 90 % o 95 % o 98 % y hasta 99,999 % en peso de portador que consiste en:

40 de 2 % o 5 % a 15 % o 20 % o 25 % o 30 % o 40 % en peso de fosfatidilcolina;
de 2 % o 5 % a 15 % o 20 % o 25 % en peso de monoglicérido;
de 2 % o 5 % a 15 % o 20 % o 25 % o 30 % en peso de éster de ácido graso de alcohol C₁-C₃;
siendo el resto etanol de una concentración de al menos 25 %, comprendiendo el etanol, opcionalmente, uno
o varios de:

- 45 i) hasta 20 % o 30 % o 40 % o incluso hasta 50 % en peso de alcohol C₃-C₄;
- ii) hasta 50 % o 60 % o incluso 75 % en peso de aceite de silicona volátil;
- iii) hasta 1 % en peso de antioxidante, colorante, odorizante, conservante y desnaturalizante;

50 y
b) de 0,001 % o 0,1 % a 2 % o 5 % o excepcionalmente hasta 10 % en peso de uno o más agente cosméticamente activo; en el que las porciones en peso del portador y al menos un agente cosméticamente activo en la composición se suman hasta un total de 100 %.

De acuerdo con una realización, la composición cosmética comprende hasta 2 % de desnaturalizante.

55 De acuerdo con una realización, el etanol de la composición farmacéutica comprende hasta 50 % de isopropanol.

Decametilciclopentasiloxano y decametiltetrasiloxano son aceites de silicona volátiles preferidos de la composición cosmética de la invención.

60 El agente cosméticamente activo de la invención puede ser cualquier agente adecuado para uso cosmético capaz de incorporarse en el portador cosmético de la invención. Los agentes cosméticamente activos preferidos de la invención comprenden: antitranspirantes, tales como clorhidrato de aluminio; protectores solares, tales como avobenzona, bemotrizinol, benzoato de dietilaminohidroxibenzoil hexilo, octisalato, octocrileno, oxibenzona; agentes de bronceado, tales como dihidroxiacetona; repelentes de insectos, tales como Deet; queratolíticos, tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, alantoina, urea y azufre; agentes anticaspa; agentes deslizantes; agentes humectantes, tales como glicerol, sorbitol, dexpantenol, propilenglicol, butandioles, pentanodioles, hexanodioles, urea
65

y ácido láctico.

De acuerdo con una realización, el uno o más agentes cosméticamente activos se seleccionan de urea, ácido glicólico, ácido láctico, glicerol, propilenglicol y dexpantenol.

5 Las composiciones farmacológicas y cosméticas de la invención se pueden preparar mediante la disolución de agente farmacéuticamente o cosmético activo, respectivamente, en el portador o en uno o más componentes del portador, seguida de la preparación del portador mediante el mezclado de sus componentes.

10 De acuerdo con una realización, un dispositivo de pulverización comprende una composición de la presente invención y, opcionalmente, un gas impulsor.

Descripción de las realizaciones preferentes

15 *Material y procedimientos*

Lípidos usados en los Ejemplos:

Nombre abreviado	Proveedor, nombre comercial	Nombre químico	N.º CAS
S-75	Lipoid S 75	Fosfolípido de soja	8030-76-0
S-100	Lipoid S 100	Fosfolípido de soja	97281-47-5
DMPC	Lipoid DMPC	Dimiristoil fosfatidilcolina	13699-48-4
DOPC	Lipoid DOPC	Dioleoil fosfatidilcolina	10015-85-7
H-100	Lipoid H 100	Fosfatidilcolina de girasol	97281-47-5
H-50	Lipoid H 50	Lecitina de girasol	8002-43-5
Monooleína	Fluka (Sigma-Aldrich), Monooleína	Monooleoilglicerol	25496-72-4
MCM	Abitec Corporation, Capmul MCM C8 EP	Monoglicéridos de cadena media, monocaprilato de glicerol	26402-26-6
IPM	Aldrich, Miristato de isopropilo	Miristato de isopropilo	110-27-0
IPP	Aldrich, Palmitato de isopropilo	Palmitato de isopropilo	142-91-6
Laurato de metilo	Aldrich, Laurato de metilo	Laurato de metilo	111-82-0
Oleato de etilo	Aldrich, Oleato de etilo	Oleato de etilo	111-62-6

20 Los alcoholes utilizados en los ejemplos fueron etanol 99,9 % ("EtOH", VWR), 2-propanol (isopropanol, grado HPLC, Rathburn) y 2-butanol (ReagentPlus®, Sigma-Aldrich). Los aceites de silicona utilizados en los ejemplos fueron Ciclometicona 5-NF ("5-NF", Dow Corning, decametilciclopentasiloxano) y decametiltetrasiloxano ("DMTS", Dow Corning).

25 Los agentes y excipientes farmacológica y cosméticamente activos utilizados en los experimentos de formulación (con números CAS) fueron adapaleno (106685-40-9), ácido ascórbico (50-81-7), benzocaína (94-36-0), dipropionato de betametasona (5593-20-4), nicotinato de bencilo (94-44-0), valerato de betametasona (2152-44-5), butilhidroxitolueno (128-37-0), calcipotriol (112965-21-6), capsaicina (404-86-4), ácido cítrico (77-92-9), clorhidrato de clindamicina (21462-39-5), curcumina (458-37-7), dexpantenol (81-13-0), diclofenaco sódico (15307-79-6), nitrato de econazol (24169-02-6), ácido glicólico (79-14-1), hidrocortisona (50-23-7), acetato de hidrocortisona (50-03-3), ibuprofeno (15687-27-1), ketoprofeno (22071-15-4), ácido láctico (50-21-5), nicotinato de metilo (93-60-7), minoxidil (38304-91-5), furoato de mometasona (83919-23-7), mupirocina (12650-69-0), naproxeno (22204-53-1), acetato de oxitocina (50-56-6), péptido LL-37 (catelicidina humana), propilenglicol (57-55-6), ácido salicílico (69-72-7), fusidato de sodio (751-94-0), tacrólimus (104987-11-3), clorhidrato de terbinafina (78628-80-5), urea (57-13-6) y vitamina D₃ (colecalfiferol, 67-97-0). El péptido LL-37 era de Lipopeptide AB (Solna, Suecia) y todas las demás sustancias de Sigma-Aldrich.

Los experimentos de formulación se realizaron de acuerdo con el siguiente procedimiento general. Los lípidos se pesaron y se disolvieron en etanol o una mezcla de etanol y otros alcoholes de la invención. En algunos experimentos, se promovió la disolución completa de los lípidos mediante ultrasonidos cortos en un sonicador de tipo baño a aproximadamente 30-40 °C. Se añadieron cantidades prepesadas de agente activo y aditivo. De acuerdo con la presente invención, el término "vehículo" es sinónimo de "portador". En algunos experimentos, la mezcla se calentó suavemente y se sometió a sonicación hasta que se formó una solución transparente. La solución alcohólica de lípidos se diluyó, opcionalmente, con aceite de silicona volátil. Las soluciones amarillas a amarilladas así obtenidas se almacenaron en viales de vidrio herméticos a temperatura ambiente.

45 El efecto de las composiciones farmacéuticas de la técnica anterior y de los portadores y las composiciones de la invención en la piel humana se observó mediante inspección visual o determinación del índice de eritema usando DermaLab Combo y DSM II Colormeter (Cortex Technology, Dinamarca).

Las mediciones de eritema inducido por nicotinato de metilo se usaron para estudiar la función de barrera de la piel y el impacto en el vehículo sobre la administración de ingredientes activos de acuerdo con los procedimientos 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.*, Enhancement of bioavailability by lowering of fat content in topical formulations. *Br J Dermat* 160 (2009) 552-556). Se aplicó una solución alcohólica o glicerol/agua de nicotinato de metilo (en algunos casos, nicotinato de bencilo) a las áreas de la piel después del tratamiento previo con la formulación de prueba o seguido de la aplicación de la formulación de prueba. El color de la piel se midió sobre la base de un chip de detección de color activo donde la iluminación es proporcionada por LED blancos y el parámetro medido (índice de eritema, E.I.) corresponde al enrojecimiento de la piel (Bonina F P *et al.*, anteriormente). El área bajo la curva (AUC) se calculó como el área entre el E.I. medido y la línea de base.

La invención se describe mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLO 1. Aparición de eritema después del tratamiento de la piel con el portador de la invención bajo oclusión durante 12 días

La aparición de eritema se evaluó en dos estudios en seres humanos. En el primer estudio, se evaluó el potencial de irritación de la piel de diferentes portadores de lípidos. Treinta y tres voluntarios sanos recibieron las formulaciones de prueba y un control positivo y negativo en condiciones oclusivas. Los artículos de prueba se aplicaron 5 días a la semana y el grado de irritación se calificó después de 12 días de acuerdo con un índice de evaluación de cuatro niveles (0 = Sin reacción; 1 = Eritema parcial levemente difuso; 2 = Eritema claro, claramente delimitado; 3 = Eritema grave con induración; 4 = Eritema grave con induración y/o defecto epidérmico). Los índices de evaluación medios para los diferentes tratamientos se presentan en la Tabla 1.

Para el control negativo de vaselina y los dos vehículos que contienen fosfatidilcolina (C y D), casi no se observó aparición de eritema, mientras que para los vehículos que contienen IPM (A) y MCM (B), se encontró un índice medio de evaluación ligeramente más alto. Para el control positivo, dodecilsulfato de sodio al 0,25 %, se obtuvo un índice de evaluación promedio de 3,0.

En un segundo estudio con el objetivo principal de evaluar el efecto de las composiciones de calcipotriol sobre la psoriasis en placas, también se controló la reacción adversa de los portadores de lípidos. El procedimiento de prueba y el esquema de tratamiento fueron idénticos al primer estudio y el número de pacientes fue veinticuatro. Después de 12 días de tratamiento, no se observó eritema en ninguno de los pacientes que habían recibido el vehículo de la invención E, mientras que, en el primer estudio, se observó un ligero eritema en algunos de los pacientes tratados con vaselina y otros portadores (A a D) no comprendidos por la invención.

Tabla 1. Eritema causado por diferentes portadores después del tratamiento oclusivo durante 12 días

Componentes	Portadores. Componentes en % en peso						
	Control pos.	Vaselina	A	B	C	D	E*
Miristato de isopropilo			20	-	-	-	5
Monoglicéridos de cadena media			-	20	-	-	5
Dimiristoil fosfatidilcolina			-	-	20	-	-
Lecitina de soja, que contiene 50 % o más de fosfatidilcolina			-	-	-	20	10
Etanol			20	20	20	20	20
Ciclometicona 5-NF			60	60	60	60	60
Dodecilsulfato de sodio	0,25						
Índice de evaluación de eritema medio	3,0	0,03	0,31	0,13	0,06	0,06	0
* Portador de la invención							

EJEMPLO 2. Desarrollo de eritema inducido por nicotinato después de la aplicación de varios vehículos lipídicos

Se marcaron áreas circulares (3,5 cm²) en la parte volar de ambos antebrazos de varones sanos. Se realizaron mediciones iniciales del color de la piel (índice de eritema, E.I.) en las áreas de prueba. 5 µl de una solución etanólica de nicotinato de metilo al 0,2 % y, posteriormente, 5 µl de los vehículos se distribuyeron uniformemente en las áreas de prueba mediante el uso de una micropipeta. El E.I. se midió durante aproximadamente dos horas. El Portador 8 de la invención disminuyó el índice de eritema con respecto a los Portadores 7 y 9. Estos datos indican que la combinación de miristato de isopropilo, monoglicéridos y fosfatidilcolina (Portador G) está amortiguando la formación de eritema.

Tabla 2. Efecto de portadores n.º F, G y H sobre eritema inducido por nicotinato

Componentes	Portadores. Componentes en % en peso		
	F	G*	H
Miristato de isopropilo		5,3	9,9
Monoglicéridos de cadena media		5,2	9,8
Fosfatidilcolina	20,3	9,5	
Etanol	29,8	29,8	29,5
Ciclometicona 5-NF	50,0	50,5	51,0
AUC de $\Delta E.I.$ (eritema 0 - 2 horas)	5,2	4,6	5,1
*Portador de la invención			

EJEMPLO 3. Desarrollo de eritema después del pretratamiento de la piel con composiciones de hidrocortisona

- 5 Se estudió el efecto del pretratamiento de la piel con composiciones de hidrocortisona sobre el eritema inducido por nicotinato posterior. Se marcaron áreas circulares (3,5 cm²) en la parte volar de ambos antebrazos de varones sanos. 5 µl de una composición de hidrocortisona de la técnica anterior (ungüento) y una composición de acuerdo con la invención se distribuyeron uniformemente en las áreas de prueba mediante el uso de una micropipeta. Después del pretratamiento con las composiciones durante 2 h, se realizaron mediciones basales del color de la piel (índice de eritema, E.I.) en las áreas de prueba. Se indujo eritema mediante la aplicación de 5 µl de una solución etanólica de nicotinato de metilo al 0,4 % en las áreas de prueba, seguida de mediciones del E.I. durante dos horas. La composición de la invención amortiguó el desarrollo de eritema en comparación con el ungüento comercial.

Tabla 3. Efecto del pretratamiento con composiciones de hidrocortisona sobre el desarrollo del eritema

Composiciones. Componentes en % en peso	AUC de $\Delta E.I.$ (eritema 0 - 2 horas)
Hidrocortisona 1 % ungüento (CCS, Suecia)**	5,4
Hidrocortisona 1 % en: IPM 12,4 %, MCM 13,4 %, Lipoid S 100 24,4 %, EtOH 49,0 %*	3,4
*Composición de la invención. **Técnica anterior	

15

EJEMPLO 4. Tratamiento del eritema con formulaciones de diclofenaco en comparación con los vehículos

- El efecto del tratamiento con composiciones de diclofenaco en áreas con eritema inducido por nicotinato de metilo se comparó con el efecto de los portadores correspondientes, usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2. Todas las composiciones redujeron el eritema más que sus vehículos (Tabla 5). La composición 2 de la invención que comprende una fosfatidilcolina, miristato de isopropilo y monoglicéridos de cadena media mostró el mayor efecto reductor del eritema. El portador correspondiente de la invención (Portador 2) redujo el eritema más que los Portadores 1 y 3.

Tabla 4. Tratamiento del eritema inducido por nicotinato mediante composiciones y los correspondientes portadores

Componentes	Composición o portador. Componentes en % en peso					
	Portador n.º 1**	Comp. n.º 1**	Portador n.º 2*	Comp. n.º 2*	Portador n.º 3**	Comp. n.º 3**
Diclofenaco sódico	-	1,3	-	1,3	-	1,3
Miristato de isopropilo	-	-	5,3	4,9	9,9	10,0
Monoglicérido de cadena media	-	-	5,2	4,9	9,8	10,0
Lipoid S 100	20,3	20,2	9,5	10,2	-	-
Etanol	29,8	28,7	29,8	28,6	29,5	28,8
Ciclometicona 5-NF	50,0	49,8	50,5	50,1	51,0	50,0
AUC de $\Delta E.I.$ (eritema 0 - 2 h)	5,2	3,8	4,6	3,5	5,1	4,2
* Portador o composición de la invención; **Portador o composición no comprendida por la invención						

EJEMPLO 5. Tratamiento de eritema con composiciones de diclofenaco en comparación con una composición comercial conocida

- 30 Las áreas con eritema inducido por nicotinato de bencilo se trataron con composiciones de diclofenaco y se compararon con Voltaren® Gel (11,6 mg/ml), utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2. Las composiciones C2 y C4 de la invención redujeron el eritema más que Voltaren® Gel (Tabla 5).

Tabla 5. Tratamiento del eritema mediante la administración de composiciones de diclofenaco de la invención y de una composición de diclofenaco comercial de última generación

Componentes, en % en peso	Composiciones		
	Voltaren® Gel **	C2 *	C4 *
Diclofenaco	1,2	1,3	1,3
Miristato de isopropilo	-	4,9	4,9
Monoglicérido de cadena media	-	4,9	4,9
Lipoid S 100	-	10,2	9,9
Etanol	-	28,6	78,9
Ciclometicona 5-NF	-	50,1	-
AUC de $\Delta E.I.$ (eritema 0 - 2 horas)	4,6	3,2	3,8

* Composiciones de la invención. ** Composición de la técnica anterior

EJEMPLO 6. Tratamiento de eritema con composiciones de hidrocortisona y ketoprofeno

5

Las áreas con eritema inducido por nicotinato de metilo se trataron con una composición de hidrocortisona de la invención y un ungüento comercial, usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2. La composición de la invención proporcionó un mejor efecto que el producto comercial (Tabla 6). De manera similar, se comparó una composición de ketoprofeno de la invención con un producto de gel hidrófilo comercial. La formulación de la invención proporcionó un efecto ligeramente mejor que el producto conocido (Tabla 6).

10

Tabla 6. Tratamiento del eritema inducido por nicotinato con composiciones de hidrocortisona y ketoprofeno

Composiciones. Componentes en % en peso	AUC de $\Delta E.I.$ (eritema 0 - 2 h)
Hidrocortisona 1 % ungüento (CCS, Suecia)**	4,4
Hidrocortisona 1 % en: IPM 12,4 %, MCM 13,4 %, Lipoid S 100 24,4 %, EtOH 49,0 %*	2,3
Gel Orudis (Ketoprofeno 2,5 %)**	3,0
Ketoprofeno 1,9 % en: IPM 12,1 %, MCM 13,9 %, Lipoid S 100 24,5 %, EtOH 47,5 %*	2,7

*Composición de la invención. **Composición de la técnica anterior.

EJEMPLO 7. Prueba de la placa de psoriasis después del tratamiento con formulaciones de calcipotriol

15

En un estudio clínico, se comparó una composición de calcipotriol de la invención (C6) con una solución comercial de calcipotriol (Daivonex®) y con una composición correspondiente que carece de fosfatidilcolina. La composición de la invención C6 dio como resultado la mayor reducción de placa (Tabla 7).

20

Tabla 7. Cambio en el espesor de placa media después de 12 días de tratamiento con una composición de calcipotriol comercial (solución Daivonex®) y formulaciones de calcipotriol C5 y C6

	Solución Daivonex®**	C5**	C6 *
Componente		Componente % en peso	
Calcipotriol	0,005	0,005	0,005
Miristato de isopropilo	-	10,0	5,0
Monoglicéridos de cadena media	-	10,0	5,0
Lipoid S 75	-	-	10,0
Etanol	-	20,0	20,0
Ciclometicona 5-NF	-	60,0	60,0
Cambio medio en el espesor de placa después de 12 días de tratamiento (μm)	-161	-179	-185

*Composición de la invención. **Composición de la técnica anterior o composición no comprendida por la invención

EJEMPLO 8. Ejemplos de portadores y composiciones de la invención

25

Los ejemplos de portadores de la invención se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Portadores de la invención basados en Lipoid S 100

Portador	IPM	MCM	Lipoid S 100	Etanol	Ciclometicona 5-NF
	Componentes % en peso				
a	5	10	15	70	
b	10	5	15	70	
c	5	5	10	80	
d	12,5	12,5	25	50	
e	10	10	20	30	30
f	5	5	10	30	50
g	5	5	10	20	60

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas de la invención se muestran en las Tablas 9 - 17 y los ejemplos de portadores en la Tabla 18.

5

Tabla 9. Composiciones farmacéuticas de la invención basadas en Lipoid S 75

Agente activo	Agente	Lipoid S 75	IPM	MCM	Etanol	Ciclometicona 5-NF	Agua
	Componentes, % en peso						
Benzocaína	5,10	9,9	5,2	5,1	19,9	54,8	
Minoxidil	0,45	10,2	5,1	5,2	19,9	59,3	
Acetato de hidrocortisona	0,13	10,7	5,3	5,8	19,6	58,5	
Capsaicina	1,01	9,9	4,9	4,8	20,1	59,2	
Mupirocina	0,22	10,3	5,1	5,2	19,6	59,5	
Valerato de betametasona	0,09	10,7	4,8	5,1	20,1	59,3	
Dipropionato de betametasona	0,10	8,1	3,0	5,2	83,6		
Terbinafina HCl	0,98	10,4	4,5	5,3	20,0	58,9	
Nitrato de econazol	0,98	9,8	4,8	7,0	19,7	57,7	
Vitamina D ₃	0,012	10,3	5,5	5,3	19,9	59,0	
Ácido salicílico	1,04	10,8	5,0	4,9	19,8	58,5	
Péptido LL-37	0,22	10,1	5,0	5,2	19,9	58,8	0,8
Acetato de oxitocina	0,019	9,9	4,9	7,2	19,0	57,8	1,2

Tabla 10. Composiciones farmacéuticas de la invención basadas en Lipoid S 100

Agente activo	Agente (% p/p)	Lipoid S 100	IPM	MCM	Etanol	Ciclometicona 5-NF
	Componentes, % en peso					
Diclofenaco sódico	1,45	15,1	7,6	8,3	17,5	50,0
Diclofenaco sódico	1,40	7,4	4,1	4,2	58,9	24,0
Diclofenaco sódico	1,33	9,9	4,9	4,9	78,9	
Hidrocortisona	0,99	24,2	12,4	13,4	49,0	
Hidrocortisona	0,32	9,3	4,3	5,7	20,3	60,2
Acetato de hidrocortisona	0,10	9,0	4,9	5,4	20,3	60,3
Ibuprofeno	4,88	25,3	12,3	12,4	45,2	
Ketoprofeno	0,98	10,7	5,0	4,9	78,4	
Ketoprofeno	1,90	24,5	12,2	13,9	47,5	
Ketoprofeno	2,41	9,8	5,0	5,0	19,0	58,8
Ketoprofeno	2,60	25,5	12,4	12,4	47,1	
Naproxeno	2,05	10,7	4,9	4,9	20,0	57,4
Naproxeno	2,04	25,2	12,5	12,6	47,6	
Fusidato de sodio	2,14	3,4	9,6	9,6	19,2	56,1
Fusidato de sodio	2,19	9,7	5,4	5,4	77,3	
Clindamicina HCl	1,36	25,1	12,1	12,3	49,2	
Clindamicina HCl	1,06	14,8	7,1	7,2	29,0	40,7

10

Tabla 11. Composiciones farmacéuticas (% p/p) de la invención que comprenden tacrólimus

	KL44a-2	KL44a-4	KL44a-5	KL44b-2	KL44b-4	KL44b-5
Tacrólimus	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ácido cítrico	0,6			0,3	0,2	0,3
Lipoid S 100	10,0	10,1	15,2	10,1	9,9	15,2
Miristato de isopropilo	5,0	5,0	2,5	5,0	4,9	2,5
MCM	5,0	5,0	2,5	5,0	4,9	2,5
Etanol	78,5	79,0	78,8	78,6	79,0	78,6

Tabla 12. Composiciones farmacéuticas (% p/p) de la invención que comprenden curcumina o clorhidrato de terbinafina

	KL47f-1	KL47f-2	KL47f-3	KL47f-4	KL48f-1	KL48f-2	KL48f-3
Activo	Curcumina				Terbinafina HCl		
	0,30	0,30	0,30	0,30	1,0	1,1	1,0
Ácido láctico		1,5		1,7			
Urea			3,3	3,2	5,0	5,3	4,2
Lipoid S 100	9,5	9,5	9,5	9,5	10,0	10,4	10,4
Miristato de isopropilo	4,7	4,7	4,7	4,7	4,9	2,8	2,5
MCM	4,7	4,8	4,7	4,7	4,9	2,5	3,3
Etanol	80,7	79,2	77,5	75,9	74,2	77,9	78,5

Tabla 13. Composiciones farmacéuticas (% p/p) de la invención que comprenden benzocaína, mupirocina, acetato de hidrocortisona o vitamina D₃

	KL48a-2	KL48a-4	KL48a-6	KL48a-8
Activo	Benzocaína	Mupirocina	Acetato de hidrocortisona	Vitamina D₃
	5,0	0,21	0,10	0,010
Lipoid S 100	14,2	14,9	14,9	14,2
Miristato de isopropilo	7,1	7,4	7,4	7,1
MCM	7,1	7,5	7,5	7,2
Ácido ascórbico	0,27	0,29	0,29	0,28
Etanol	66,3	69,7	69,7	71,2

Tabla 14. Composiciones farmacéuticas (% p/p) de la invención que comprenden furoato de mometasona

	KL48c-1	KL48c-2	KL48c-3	KL48c-4	KL48c-5	KL44c-2	KL44c-4	KL44c-5
Furoato de mometasona	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Lipoid S 100	8,9	9,0	8,9	9,2	9,0	9,93	10,01	14,78
Miristato de isopropilo	4,6	4,5	4,6	4,6	4,6	4,93	4,97	2,45
MCM	4,4	4,5	4,5	4,6	4,5	4,95	4,99	2,46
Propilenglicol	5,2	4,6	5,2	4,6	4,9			
Ácido acético	0,44	0,52			0,23	0,49		0,24
Ácido ascórbico		0,34	0,29		0,19			
Butilhidroxitolueno							0,030	0,016
Isopropanol		76,4		76,9	38,4			
Etanol	76,4		76,4		38,2	79,61	79,90	79,95

Tabla 15. Composiciones farmacéuticas (% p/p) de la invención que comprenden calcipotriol y furoato de mometasona

	KL48d-1	KL48d-2	KL48d-3	KL48d-4	KL48d-5
Calcipotriol	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Furoato de mometasona	0,10	0,10	0,09	0,10	0,10
Lipoid S 100	5,9	19,8			6,0
Lipoid H 100			14,9	10,0	5,9
Lipoid H 50	4,1		7,8		3,0
Miristato de isopropilo	4,9			5,0	2,4
MCM	4,9			5,0	2,4
Etanol	80,1	80,1	77,2	80,0	80,1
5-NF					

Tabla 16. Composiciones farmacéuticas (% p/p) de la invención que comprenden dexpanantenol

	KL48e-1	KL48e-2	KL48e-3	KL48e-4	KL48e-5
Dexpanantenol	5,0	4,8	4,9	4,8	4,8
Lipoid S 100	9,9		10,0		5,2
Lipoid H 100		10,0		9,9	4,7
Etanol	44,8	45,1	75,1	75,5	60,6
Miristato de isopropilo	5,0	5,1	5,0	4,9	4,9
MCM	5,0	5,1	5,0	4,9	4,9
5-NF	30,5	29,9			14,9

Tabla 17. Composiciones farmacéuticas (% p/p) de la invención que comprenden adapaleno o clorhidrato de clindamicina

	KL49f-1	KL49f-2	KL49f-5	KL44e-9
Activo		Adapaleno		Clindamicina HCl
	0,098	0,100	0,101	1,0
Lipoid S 100	19,8		10,2	10,1
Lipoid H 100		19,7	10,1	
Miristato de isopropilo	5,0	5,4	2,5	4,6
MCM	5,0	5,4	2,5	5,4
Etanol	70,2	69,3	74,6	29,0
DMTS				49,9

Tabla 18. Portadores de la invención basados en varias combinaciones de lípidos y alcoholes

5

Componente	Portador n.º. Componentes, % en peso							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Lipoid S 100			10		20	20	10	10
Lipoid S 75	20							
Dimiristoil fosfatidilcolina		20					10	
Dioleoil fosfatidilcolina				10				
Laurato de metilo	20	20						
Oleato de etilo			20	20				
Miristato de isopropilo						5	5	5
Palmitato de isopropilo					10	5	5	
MCM	10	10			10	20	20	5
Monooleína			10	10				
Etanol	30	30	60	60	20	25	25	80
Isopropanol					40	25	25	
2-Butanol	20	20						

Los ejemplos n.º i) a xi) de las composiciones cosméticas de la invención se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19. Composiciones cosméticas de la invención

Composición n.º	Componentes, % en peso							
	Agente cosméticamente activo	Lipoid S 75	Lipoid S 100	IPM	MCM	Etanol	2-Propanol	Butanol
i	Urea 4,0	30		10	10	46		
ii	Urea 4,0		30	10	10	46		
iii	Urea 5,0		30	10	10	35	10	
iv	Ácido láctico 6,0		25	15	15	39		
v	Lactato de sodio 1,0		30	10	10	49		
vi	Ácido glicólico 5,0		30	10	10	45		
vii	Ácido salicílico 2,0		30	10	10	38		10
viii	Urea 4,8							
viii	Ácido glicólico 2,0		10	5	5	73,2		
ix	Urea 5,0		10	5	5	74,9		
x	Urea 5,1							
x	Ácido glicólico 1,0		14,9	2,5	2,5	73,8		
xi	Ácido salicílico 0,5		9,9	5,0	5,0	79,6		

10

EJEMPLO 9. Desarrollo de eritema inducido por nicotinato después de la aplicación de portadores de la invención y portadores comparativos

15

Se marcaron áreas circulares (3,5 cm²) en la parte volar de ambos antebrazos de varones sanos. Se realizaron mediciones iniciales del color de la piel (índice de eritema, E.I.) en las áreas de prueba. Se remojaron papeles de filtro de 18 mm con 160 µl de una solución de nicotinato de metilo al 0,20 % en una mezcla de agua/glicerol (4:1). Los papeles de filtro se colocaron en cámaras recubiertas de polipropileno de cámara Finn de 18 mm y se unieron a las áreas de prueba durante 5 minutos. Después de 20 minutos, 10 µl de cada portador VIII de la invención de la Tabla 18 y los portadores comparativos enumerados en la Tabla 20 se distribuyeron uniformemente en las áreas de prueba mediante el uso de una micropipeta. El E.I. se controló durante aproximadamente dos horas. El área promedio bajo la curva (AUC) para ΔE.I. se calculó para los portadores comparativos I, J, K, L, M y N y para el portador de la invención VIII. Los resultados se presentan en la Tabla 20. El portador VIII de la invención dio una reacción de eritema inferior en comparación con todos los portadores comparativos.

20

25

Tabla 20. Efecto de los portadores de la invención y portadores comparativos sobre el eritema inducido por nicotinato

Componentes	Portadores. Componentes en % en peso						
	I**	J**	K**	L**	M**	N**	VIII*
Miristato de isopropilo	10	-	5	-	5	-	5
Monoglicéridos de cadena media	-	10	5	-	-	5	5
Lipoid S 100	-	-	-	10	10	10	10
Etanol	90	90	90	90	85	85	80
$\Delta E.I.$, AUC 0-2 horas	4,6	3,8	4,2	4,8	4,5	3,9	3,4
* Portador de la invención; **Portador no comprendido por la invención							

REIVINDICACIONES

1. Portador farmacéutico o cosmético para administración tópica, que consiste sustancialmente en

5 fosfatidilcolina;
monoglicérido;
éster de ácido graso de alcohol C₁-C₃;
disolvente volátil seleccionado del grupo que consiste en:

10 etanol; etanol y alcohol C₃-C₄; etanol y aceite de silicona volátil; y/o etanol, alcohol C₃-C₄ y aceite de silicona volátil; y
en donde el portador, opcionalmente, comprende uno o más miembros del grupo que consiste en antioxidante, colorante, odorizante, conservante y desnaturalizante;
en donde el portador es un líquido homogéneo monofásico a temperatura ambiente (20 °C).

15 2. El portador de la reivindicación 1, que comprende:

del 2 % o el 5 % al 15 % o 20 % o 25 % o 30 % o 40 % en peso de fosfatidilcolina;
del 2 % o el 5 % al 15 % o 20 % o 25 % en peso de monoglicérido;
20 del 2 % o el 5 % al 15 % o 20 % o 25 % o 30 % en peso de éster de ácido graso de alcohol C₁-C₃;
siendo el resto etanol a una concentración de al menos el 25 %, comprendiendo el etanol, opcionalmente, uno o varios de:

25 i) hasta el 20 % o 30 % o 40 % o incluso hasta 50 % en peso de alcohol C₃-C₄;
ii) hasta el 50 % o 60 % o incluso 75 % en peso de aceite de silicona volátil;
iii) hasta 1 % de antioxidante, colorante, odorizante, conservante y desnaturalizante.

30 3. El portador de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la cantidad de etanol está en el intervalo del 20 % al 90 % en peso.

4. El portador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad de alcohol C₃-C₄ está en el intervalo del 1 % al 20 % en peso.

35 5. El portador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la cantidad de aceite de silicona volátil está en el intervalo del 10 % al 55 % en peso.

6. El portador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el aceite de silicona volátil es dexametilciclopentasiloxano.

40 7. Composición farmacéutica que consiste sustancialmente en:

a) del 90 % o 95 % o 98 % y hasta 99,999 % en peso del portador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y
45 b) del 0,001 % o el 0,1 % al 2 % o 5 % o excepcionalmente hasta 10 % en peso de al menos un agente farmacéuticamente activo;
en donde la composición es un líquido homogéneo monofásico a temperatura ambiente (20 °C).

8. Composición farmacéutica que consiste sustancialmente en un portador (a):

50 a) del 90 % o 95 % o 98 % y hasta 99,999 % en peso de portador que consiste en:

del 2 % o el 5 % al 15 % o 20 % o 25 % o 30 % o 40 % en peso de fosfatidilcolina;
del 2 % o el 5 % al 15 % o 20 % o 25 % en peso de monoglicérido;
55 del 2 % o el 5 % al 15 % o 20 % o 25 % o 30 % en peso de éster de ácido graso de alcohol C₁-C₃;
siendo el resto etanol a una concentración de al menos el 25 %, comprendiendo el etanol, opcionalmente, uno o varios de:

60 i) hasta el 20 % o 30 % o 40 % o incluso hasta 50 % en peso de alcohol C₃-C₄;
ii) hasta el 50 % o 60 % o incluso 75 % en peso de aceite de silicona volátil,
iii) hasta el 1 % en peso de antioxidante, colorante, odorizante, conservante y desnaturalizante;
y

65 b) del 0,001 % o el 0,1 % al 2 % o 5 % o excepcionalmente hasta 10 % en peso de al menos un agente farmacéuticamente activo;

en donde las porciones en peso del portador (a) y al menos un agente farmacéuticamente activo (b) en la

composición suman hasta un total del 100 %,
y en donde la composición es un líquido homogéneo monofásico a temperatura ambiente (20 °C).

5 9. La composición de las reivindicaciones 7 u 8, en la que el al menos un agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en:

agentes antibacterianos, tales como oxitetraciclina, ácido fusídico, gentamicina, mupirocina, retapamulina (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antimicóticos, tales como nistatina, clotrimazol, miconazol, econazol, ketoconazol, bifonazol y combinaciones de derivados de imidazol y triazol, ciclopirox, terbinafina, fluconazol y amorolfina (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antivirales, tales como aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, foscarnet (hexahidrato de fosfonoformiato trisódico) y docosanol (y sus sales farmacéuticamente aceptables); antisépticos, tales como clorhexidina, cloruro de benzalconio y peróxido de hidrógeno; agentes antiinflamatorios (glucocorticoides), tales como hidrocortisona, clobetasona, triamcinolona, betametasona, mometasona y clobetasol (y sus sales farmacéuticamente aceptables); antiflogísticos/analgésicos, tales como ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, diclofenaco, ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, capsaicina, nicotinato (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antipruríticos, tales como glucocorticoides, por ejemplo, hidrocortisona, clobetasona, clobetasol, desonida, mometasona y betametasona, y anestésicos locales, por ejemplo, lidocaína y prilocaína (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antipsoriáticos, tales como calcipotriol, calcitriol, 7-desidrocolesterol, colecalciferol, maxacalcitol, doxercalciferol, paricalcitol, inecalcitol, eldecalcitol, betametasona y ciclosporina A (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes para el tratamiento del eccema y la dermatitis atópica: tacrólimus y pimecrólimus (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antiglaucomatosos, tales como timolol, betaxolol, latanoprost, bimatoprost y travoprost (y sus sales farmacéuticamente aceptables); anestésicos locales, tales como lidocaína, prilocaína, ropivacaína, mepivacaína, bupivacaína, levobupivacaína, benzocaína y tetracaína (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes para la disfunción eréctil, tales como alprostadil (prostaglandina E1) (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes anticaspa, tales como sulfuros de selenio, piroctona oleamina y ketoconazol; agentes antialopecia, tales como minoxidil (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes antiacné, tales como tretinoína (ácido retinoico), isotretinoína, adapaleno, peróxido de benzoilo, clindamicina, ácido azelaico, niacinamida (y sus sales farmacéuticamente aceptables); agentes de curación de heridas, tales como ácido pantoténico, dexpanthenol y ácido fusídico (y sus sales farmacéuticamente aceptables); hormonas esteroides, tales como prednisona, dexametasona, triamcinolona, fludrocortisona, testosterona, estradiol, diestilbestrol; y hormonas peptídicas, tales como oxitocina, LL-37, DPK-060 y PXL-01 (y sus sales farmacéuticamente aceptables).

35 10. La composición de las reivindicaciones 7 u 8, en la que el al menos un agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en: calcipotriol, betametasona (o ésteres del mismo), hidrocortisona (o ésteres del mismo), furoato de mometasona y/o diclofenaco (o sales de los mismos).

11. Composición cosmética que consiste sustancialmente en un portador (a):

40 a) del 90 % o 95 % o 98 % y hasta 99,999 % en peso del portador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
b) del 0,001 % o el 0,1 % al 2 % o 5 % o excepcionalmente hasta 10 % en peso de uno o más agentes cosméticamente activos;
en donde la composición es un líquido homogéneo monofásico a temperatura ambiente (20 °C).

45 12. Composición cosmética que consiste sustancialmente en un portador (a):

a) del 90 % o 95 % o 98 % y hasta 99,999 % en peso de portador que consiste en:

50 del 2 % o el 5 % al 15 % o 20 % o 25 % o 30 % o 40 % en peso de fosfatidilcolina;
del 2 % o el 5 % al 15 % o 20 % o 25 % en peso de monoglicérido;
del 2 % o el 5 % al 15 % o 20 % o 25 % o 30 % en peso de éster de ácido graso de alcohol C₁-C₃;
siendo el resto etanol de una concentración de al menos el 25 %, comprendiendo el etanol, opcionalmente, uno o varios de:

55 i) hasta el 20 % o 30 % o 40 % o incluso hasta 50 % en peso de alcohol C₃-C₄;
ii) hasta el 50 % o 60 % o incluso 75 % en peso de aceite de silicona volátil;
(iii) hasta el 1 % en peso de antioxidante, colorante, odorizante, conservante y desnaturalizante;
y

60 b) del 0,001 % o el 0,1 % al 2 % o 5 % o excepcionalmente hasta 10 % en peso de uno o más agentes cosméticamente activos;

en donde las porciones en peso del portador (a) y al menos un agente cosméticamente activo (b) en la composición suman hasta un total del 100 %, y en donde la composición es un líquido homogéneo monofásico a temperatura ambiente (20 °C).

65

13. La composición de las reivindicaciones 11 o 12, en la que el uno o más agentes cosméticamente activos se seleccionan del grupo que consiste en: antitranspirantes, tales como clorhidrato de aluminio; protectores solares, tales como avobenzona, bemotrizinol, benzoato de dietilaminohidroxibenzoil hexilo, octisalato, octocrileno, oxibenzona; agentes de bronceado, tales como dihidroxiacetona; repelentes de insectos, tales como Deet; queratolíticos, tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, alantoína, urea y azufre; agentes anticaspa; agentes deslizantes; agentes humectantes, tales como glicerol, sorbitol, dexpantenol, propilenglicol, butandioles, pentanodiolos, hexanodiolos, urea y ácido láctico.
- 5
14. La composición de las reivindicaciones 11 o 12, en la que el uno o más agentes cosméticamente activos se seleccionan del grupo que consiste en urea, ácido glicólico, ácido láctico, glicerol, propilenglicol y dexpantenol.
- 10
15. Dispositivo de pulverización que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14 y, opcionalmente, un gas impulsor.