

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 411 656**

51 Int. Cl.:

A61K 8/00 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2003 E 03728242 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1534213**

54 Título: **Sistemas de administración a base de agua**

30 Prioridad:

13.03.2002 US 365059 P

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

08.07.2013

73 Titular/es:

**SKÖLD, THOMAS (100.0%)
Björnö Gard
761 41 Norrtälje , SE**

72 Inventor/es:

SKÖLD, THOMAS

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 411 656 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

Sistemas de administración a base de agua

- 5 La presente invención se refiere a nuevos sistemas de administración tópica de fármacos o cualquier otra sustancia activa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Las principales necesidades de la piel humana son evitar la pérdida de agua y evitar que el agua y otras sustancias del medio ambiente entren en el cuerpo de forma indiscriminada. Por lo tanto, la piel humana forma una barrera física selectivamente permisiva entre el cuerpo humano y su entorno.

- 15 Se ha puesto de manifiesto que la función de barrera de la piel reside en el estrato córneo. El estrato córneo es la capa externa de la piel y está constituido por corneocitos. Los corneocitos son células que contienen proteínas muy reticuladas rodeadas por una envoltura celular muy resistente. Los corneocitos están incrustados en un lecho de estructuras lipídicas específicas de lípidos de cadena larga. Estos lípidos de cadena larga se organizan como estructuras bilaminares dispuestas una encima de la otra. Dichas estructuras bilaminares llenan los espacios intercelulares entre los corneocitos.

- 20 Para tener en cuenta las propiedades de barrera de la piel y sus vías selectivas hidrófilas e hidrófobas, la piel se ha descrito como un modelo de barrera en mosaico. Este modelo prevé que los lípidos de barrera existen principalmente en forma cristalina (gel). Esta forma proporciona dominios impermeables al agua, que están rodeados por las así llamadas fronteras granuladas de lípidos en estado líquido cristalino. Esta disposición proporciona una barrera eficaz impermeable al agua, que aun así permite una pérdida mínima pero controlada de agua a través de los interdominios líquidos cristalinos. Esta pérdida controlada de agua resulta suficiente para mantener la queratina del estrato córneo hidratada. El carácter líquido de las fronteras granuladas entre dominios permite el paso de moléculas hidrófilas e hidrófobas en gradientes descendentes, es decir, el paso por difusión pasiva.

- 25 Los sistemas de administración dérmica son composiciones que suministran sustancias activas a la piel o a través de la misma. Habitualmente, dichas composiciones contienen potenciadores de la permeabilidad de la piel. Dichos potenciadores de la permeabilidad pueden inducir modificaciones estructurales de la estructura bilaminar en las regiones cristalinas líquidas entre dominios y favorecer de este modo la administración transdérmica, por ejemplo, de sustancias farmacológicas.

- 30 Los sistemas de administración dérmica habituales tienen una base de alcohol o petróleo y tienen muy poco en cuenta las propiedades biológicas del propio vehículo. Por ejemplo, los ácidos grasos emulsionados pueden heredar ciertas propiedades detergentes si su estructura es significativamente diferente de la de la piel normal. Estas propiedades detergentes pueden alterar la función normal de barrera, cosa que actúa en contra del beneficio potencial del propio sistema de administración. A menudo la alteración de la función normal de barrera provoca que el estrato córneo pierda su capacidad natural para funcionar adecuadamente como barrera. En consecuencia, la piel se vuelve demasiado seca o demasiado permeable a las sustancias ambientales.

- 35 El documento FR-A-2 794 366 describe composiciones de cuidado de la piel y su utilización en la curación de la piel dañada. Las composiciones de emulsión son idénticas en sus constituyentes lipídicos y sus propiedades estructurales a las membranas epidérmicas. Las composiciones de emulsión de aceite en agua comprenden los constituyentes principales de las membranas del estrato córneo, entre los cuales se encuentran ceramidas, colesterol y ácidos grasos; los constituyentes principales de las membranas endodérmicas, entre los cuales se encuentran la lecitina y los triglicéridos; y sustancias fisiológicamente activas, entre las cuales se encuentran la fitoesfingosina y sus derivados.

- 40 Otros sistemas de administración convencionales que se cree que protegen la piel de las sustancias dañinas son las pomadas de barrera. El propósito de dichas pomadas de barrera es proporcionar una película y, con ello, crear una capa impermeable a las sustancias del entorno. Sin embargo, debido a la impermeabilidad, estas pomadas hacen aumentar la temperatura corporal de la parte del cuerpo tratada e impiden la transpiración, con lo que provocan una sensación incómoda.

- 45 Los sistemas de administración dérmica descritos anteriormente no están formulados para suministrar una sustancia a la piel humana o a través de la misma sin alterar de forma permanente la función natural de barrera del estrato córneo.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

- 50 La presente invención se refiere a un sistema de administración tópica a base de agua para la administración de sustancias cosméticamente y/o terapéuticamente activas a la piel humana o a través de la misma, que comprende:

(a) agua; y

(b) componentes lipófilos,

5 en el que dicho sistema de administración comprende:

(i) una fase hidrófila,

(ii) vesículas y partículas lipídicas dentro de dicha fase hidrófila, o

10 (iib) vesículas, partículas lipídicas y esferas de gas dentro de dicha fase hidrófila, comprendiendo dicha fase hidrófila agua y componentes hidrófilos, en el que

15 las vesículas son bicapas lipídicas que alojan un núcleo hidrófilo,

las partículas lipídicas son monocapas lipídicas que alojan ácidos grasos y que presentan un diámetro comprendido entre 1 μm y 150 μm ,

20 las esferas de gas son monocapas lipídicas que alojan burbujas de aire, y

el lípido comprende ácidos grasos, colesterol y ceramida y/o fosfolípido,

estando comprendida la relación de pesos de ceramida y/o fosfolípido:colesterol:ácido graso en el sistema de administración entre 2:1:1,5 y 5,9:1:1, y

25 en el que la ceramida puede ser cualquier ceramida, incluidos un cerebrósido o una pseudoceramida o cualquier mezcla de ceramidas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

30 La figura 1 es un esquema que muestra las esferas de gas, las partículas lipídicas, las vesículas y la fase hidrófila de los sistemas de administración.

35 La figura 2 es un esquema que muestra los componentes de las esferas de gas de los sistemas de administración.

La figura 3 es un esquema que muestra los componentes de las partículas lipídicas y de las vesículas de los sistemas de administración.

40 La figura 4 es un esquema que muestra la localización de las sustancias activas dentro de los diversos microcompartimientos de los sistemas de administración.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 La presente invención da a conocer un sistema de administración tópica (preparación para la piel) formulado para suministrar una sustancia a la piel humana o a través de la misma sin alterar de forma permanente la función natural de barrera del estrato córneo. Además, el sistema de administración tópica, según la presente invención, proporciona propiedades únicas de restauración de la barrera de la piel.

50 Todos los porcentajes que se indican a continuación son porcentajes en peso. Todas las cifras son aproximadas.

55 El sistema de administración tópica, según la presente invención, es una formulación a base de agua que comprende componentes hidrófilos y lipófilos. En una realización preferente, el sistema de administración comprende un contenido de agua superior al 50%, por ejemplo de más del 55%, el 60%, el 65%, el 70%, el 75%, el 76%, el 77%, el 78%, el 79%, el 80%, el 85%, el 87%, el 90%, el 94%, el 95% o el 98%. Preferentemente, el contenido de agua está comprendido entre el 60% y el 80%, más preferentemente entre el 70% y el 80%.

60 En lo que se refiere a la elección y composición de los lípidos, el sistema de administración tópica está diseñado de modo que se parezca tanto como sea posible a la organización normal de los lípidos del estrato córneo (capa córnea). Tras la administración, el sistema (formulación) se mezcla con los lípidos presentes de forma natural en el estrato córneo y penetra fácilmente en la bicapa lipídica de la piel. Al hacerlo, el sistema transporta una o más sustancias activas que se pretende administrar. El sistema mejora la penetración de las sustancias activas en el estrato córneo y/o a través del mismo, a la vez que las propiedades de barrera normales del estrato córneo permanecen intactas y/o incluso se mejoran funcionalmente.

65 El componente lipófilo (es decir, los lípidos) del sistema comprende ácidos grasos, colesterol y ceramida y/o fosfolípido. Los lípidos son parecidos a los que constituyen el estrato córneo normal. La relación ceramida y/o

fosfolípido:colesterol:ácido graso está comprendida entre 2:1:1,5 y 5,9:1:1. Preferentemente, por ejemplo, dicha relación es de 2:1:1; más preferentemente, la relación es de 2,35:1:1. En una realización preferente, dicha relación está comprendida entre 2:1:1 y 2,35:1:1.

5 Los ácidos grasos, según la presente invención, pueden ser cualquier ácido graso, mezclas de ácidos grasos, sales de ácidos grasos o mezclas de ácidos grasos y sales de ácidos grasos. Los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados. Además, los ácidos grasos pueden comprender precursores de ácidos grasos. En una realización preferente, los ácidos grasos comprenden diez, doce, catorce, dieciséis, dieciocho, veintiún, veintidós o veinticuatro átomos de carbono, o cualquier mezcla de dichos ácidos grasos. La opción más preferente es una mezcla de ácidos grasos con una porción predominante de ácidos grasos que comprenden una cadena de dieciséis o dieciocho átomos de carbono.

15 Por ejemplo, el sistema de administración se puede preparar a partir de una mezcla de ácidos grasos con la siguiente composición: como máximo, aproximadamente el 2% de un componente que comprende una cadena de catorce átomos de carbono, entre aproximadamente el 47% y aproximadamente el 52% de un componente que comprende una cadena de dieciséis átomos de carbono, entre aproximadamente el 43% y aproximadamente el 48% de un componente que comprende una cadena de dieciocho átomos de carbono y, como máximo, aproximadamente el 1% de un componente que comprende una cadena de veinte átomos de carbono.

20 Entre los ejemplos de ácidos grasos saturados adecuados para su utilización en el sistema de administración se incluyen el ácido láurico, el ácido mirístico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido araquídico, el ácido behénico y el ácido lignocérico. Entre los ejemplos de ácidos grasos insaturados adecuados se incluyen el ácido oleico, el ácido palmitoleico, el ácido linoleico, el ácido linolénico y el ácido araquidónico. Preferentemente, el sistema de administración contiene una porción esencial, tal como de aproximadamente el 90%, de ácidos grasos de este tipo.

30 Los ácidos grasos preferentes son los ácidos grasos esenciales (AGE). Los AGE son esenciales para la formación de la membrana plasmática de todas las células. En los queratinocitos, la deficiencia de AGE hace que las células se vuelvan hiperproliferativas. La suplementación de los AGE revierte la hiperproliferación. Los AGE también potencian la biosíntesis de lípidos de la epidermis y proporcionan lípidos para la formación de la barrera de la epidermis. Los ácidos grasos esenciales se seleccionan preferentemente entre ácido linoleico, ácido γ -linolénico, ácido homo- γ -linolénico, ácido columbínico, ácido eicosa-(n-6, 9,13)-trienoico, ácido araquidónico, ácido timnodónico, ácido hexaenoico y mezclas de los mismos.

35 El sistema de administración también comprende colesterol o derivados de colesterol, tales como, por ejemplo, ésteres lipídicos de colesterol.

40 La porción de ceramida y/o fosfolípido puede comprender un 100% de ceramida, un 100% de fosfolípidos o cualquier otra combinación de porcentajes de ceramida y fosfolípidos. Por ejemplo, la porción de ceramida y/o fosfolípido puede comprender el 95% de ceramida y el 5% de fosfolípidos, el 90% de ceramida y el 10% de fosfolípidos, el 85% de ceramida y el 15% de fosfolípidos, o el 80% de ceramida y el 20% de fosfolípidos.

45 El componente de ceramida del sistema de administración puede ser cualquier ceramida o cualquier mezcla de ceramidas. En la presente memoria, entre las ceramidas se incluyen las pseudoceramidas y las neoceramidas.

Por ejemplo, la ceramida puede ser cualquiera de entre las ceramidas 1 a 7, y/o mezclas de las mismas. Algunos ejemplos específicos de ceramidas son la ceramida 1, la ceramida 3, la ceramida 4, la ceramida 5, la ceramida 6A, los cerebrósidos y la ceramida 6B.

50 Algunos ejemplos de pseudoceramidas son:

N-(2-hidroxiocetadecil)-N-(2-hidroxietyl)hexadecanamida

55 N-(2-hidroxiocetadecil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida

N-(2-hidroxihexadecil)-N-(2-hidroxietyl)butanamida

N-(2-hidroxihexadecil)-N-(2-hidroxietyl)heptanamida

60 N-(2-hidroxiocetadecil)-N-(2-hidroxietyl)etanamida

N-(2-hidroxiocetadecil)-N-(2-O-glucopiranosil)etylpentanamida

N-(2-hidroxiodecyl)-N-(2-hidroxietyl)hexanamida

65 N-(2-hidroxiodecyl)-N-(2-hidroxietyl)-2butylhexanamida

- N-(2-hidroxihexadecil)-N-(2-hidroxietyl)etanamida
- 5 N-(2-hidroxi-dodecil)-N-(2-hidroxietyl)-2-hidroxihexanamida
- N-(2-hidroxi-tetraadecil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida
- N-(2-hidroxi-hexadecil)-N-(2-sulfoetyl)hexadecanamida
- 10 N-(2-hidroxi-octadecil)-N-(2-fosfoetyl)butanamida
- N-(2-hidroxi-octadecil)-N-(2-hidroxietyl)-2-hidroxi-propanamida
- 15 N-(2-hidroxi-3-octadeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)hexadecanamida
- N-(2-hidroxi-3-nonaniloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida
- N-(2-hidroxi-octadecil)-N-(2-hidroxietyl)-2-hidroxi-propanamida
- 20 N-(2-hidroxi-3-hexadeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)hexadecanamida
- N-(2-hidroxi-3-octadeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)butanamida
- N-(2-hidroxi-3-hexadeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)etanamida
- 25 N-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)-N-(2-sulfohidroxietyl)decanamida
- N-(2-hidroxi-3-deciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)hexanamida
- 30 N-(2-hidroxi-3-octadeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)hexadecanamida
- N-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)butanamida
- N-(2-hidroxi-3-octadeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)co-o-linoleoil-docosanamida
- 35 N-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida
- N-(2-hidroxi-3-hexadeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)-2-metilpropanamida
- 40 N-(2-hidroxi-3-tetraadeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)etanamida
- N-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)heptanamida
- N-(2-hidroxi-3-hexadeciloxipropil)-N-(2-fosfoetyl)hexadecanamida
- 45 N-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida
- N-(2-hidroxi-3-octadeciloxipropil)-N-(2-O-glucopiranosil)etyl-2-hidroxi-propanamida
- 50 N-(2-hidroxi-3-octiloxipropil)-N-(2-hidroxietyl)pentanamida
- Algunos ejemplos de neoceramidas son:
- 55 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(hexadecil)butanamida
- N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(tetradecil)etanamida
- N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(hexadecil)-2-hidroxi-propanamida
- 60 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(octadecil)butanamida
- N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(2-etilhexadecil)hexanamida
- N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(hexadecil)-2-hidroxi-octanamida
- 65 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(3-metilhexadecil)etanamida

- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(dodecil)butanamida
- 5 N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(hexadecil)-2-hidroxihexanamida
- N-(2-hidroxi-3-O-glucopiranosilpropil)-N-(hexadecil)octanamida
- N-(2-hidroxi-3-fosfopropil)-N-(octadecil)etanamida
- 10 N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-N-(hexadecil)butanamida
- N-(2-hidroxi-3-O-glucopiranosilpropil)-N-(hexadecil)decanamida
- 15 N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(heptadecil)etanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(3-metilhexadecil)etanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(heptadecil)butanamida
- 20 N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(6-dodecenil)hexadecanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(2-metilhexadecil)-2-hidroxi-etanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(octadecil)2-hidroxiopropan-amida
- 25 N-(2-hidroxi-3-O-glucopiranosilpropil)-N-(heptadecil)-etanamida
- N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-N-(dodecil)heptanamida
- 30 N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(tetradecil)-4-hidroxiobutanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(octadecil)-(t)-O-linoleoil-docosanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(linoleil)etanamida
- 35 N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(oleil)-2-hidroxi-heptan-amida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-iyiodecil)-(t)-O-linoleoil-docosanamida
- 40 N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(octadecil)-3-hidroxiobutanamida
- N-(2-fosfo-3hidroxiopropil)-N-(heptadecil)butanamida
- 45 N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(2-metilheptadecil)propanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(3-etilheptadecil)butanamida
- N-(2-sulfo-3-hidroxiopropil)-N-(1-octadecil)etanamida
- 50 N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(octadecil)propanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(dodecil)decanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(3-etildodecil)butanamida
- 55 N-(2-O-glucopiranosil-3-hidroxiopropil)-N-(heptadecil)butanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(oleil)-2-hidroxiopropanamida
- 60 N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(linoleil)-2-hidroxiheptanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(dodecil)-2-hidroxiocetanamida
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-N(hexadecil)-2-metilheptanamida
- 65 N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(octadecil)-2-hidroxiopentanamida

N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(2-metilhexadecil)-2-hidroxiheptanamida

N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(linoleil)-2-hidroxiopropanamida

N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(tetradecil)etanamida.

El componente fosfolipídico puede contener cualquier fosfolípido o mezclas de fosfolípidos. Preferentemente, el componente fosfolipídico comprende fosfatidilcolina (PC). Otros ejemplos de fosfolípidos son la diestearoilfosfatidilcolina (DSPC 18), el ácido fosfatídico, el fosfato de inositol, el fosfatidilglicerol, el fosfatidilinositol, la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamina.

Además, el componente fosfolipídico puede comprender uno o más lisofosfolípidos. Los lisofosfolípidos son fosfolípidos de cadena única. Entre los ejemplos de lisofosfolípidos se incluyen las lisofosfatidilcolinas, tales como la monopalmitoilfosfatidilcolina (MPPC); los lisofosfatidilgliceroles; las lisofosfatidiletanolaminas; los lisofosfatidilinositoles; las lisofosfatidilserinas y el ácido lisofosfatídico. También se pueden utilizar mezclas de diferentes tipos de fosfolípidos y/o lisofosfolípidos.

En una realización preferente, el presente sistema también comprende precursores lipídicos de la piel. Los precursores lipídicos incluyen cualquier compuesto que promueva la síntesis in situ de colesterol, ceramidas o esfingolípido. Los precursores lipídicos preferentes son el ácido mevalónico, que promueve la síntesis in situ del colesterol; y el 25-hidroxicolecalciferol, que promueve la síntesis in situ de ceramidas en la piel. Otros precursores preferentes son el palmitoil-CoA y la serina, que juntos se convierten en 3-cetoesfingina, que promueve la síntesis in situ de ceramidas en la piel.

Gracias a la promoción de la síntesis in situ de colesterol y ceramidas en la piel, el contenido total de lípidos en el sistema se puede mantener en un intervalo de sólo aproximadamente el 2-20%. Por consiguiente, el contenido de agua del sistema de administración puede llegar hasta el 80-98%. Este contenido elevado de agua permite que la piel "respire" normalmente y mejora su capacidad de restaurar rápidamente su función normal de barrera.

Otros precursores lipídicos útiles en la presente invención son, por ejemplo: desoxiacetain cimifugósido, adapaleno, adenosina, lectinas derivadas de aloe, dihidrógenofosfato de 3-aminopropilo, extractos de anís, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido asiático, biotina, ácido betulínico butanoílico, catecolaminas, coenzima Q10, deshidrocolesterol, ácido deshidroascórbico, estrógeno, ácido eitróico, genisteína, ácido lipoico, ácido 4-metoxisalicílico, N-acetilcisteína, pantetina, pregnolona, retinal, retinoatos, retinal, acetato de retinilo, glucuronato de retinilo, linoleato de retinilo, palmitato de retinilo, propionato de retinilo, fitoesfingosina y esfingosina.

Preferentemente, en la formulación se incluye un compuesto alcalino o un sistema tamponador para ajustar el pH. Entre los ejemplos de compuestos alcalinos se incluyen la trietanolamina (TEA), el hidróxido de sodio, el acetato de sodio y el bicarbonato de sodio. Entre los ejemplos de sistemas tamponadores se incluyen el ácido carbónico/carbonato de potasio, el ácido fosfórico/fosfato de potasio y el ácido acético/acetato de sodio.

Los ácidos grasos del sistema de administración final se pueden encontrar en estado libre o pueden formar una sal. La porción de ácidos grasos en estado libre es parcialmente dependiente del pH de la formulación. En general, la cantidad de ácidos grasos libres aumenta a medida que el pH de la formulación disminuye. Según la aplicación particular de la formulación, su pH puede variar. Preferentemente, el pH de la formulación está comprendido aproximadamente entre 6,5 y 7,8.

En una realización preferente, el sistema de administración comprende trietanolamina (TEA). Resulta preferente adaptar la relación molar entre los ácidos grasos y la trietanolamina a fin de permitir que una determinada porción de los ácidos grasos del sistema de administración final forme una sal de trietanolaminio, mientras que otra porción del ácido exista como ácido graso libre. Preferentemente, el sistema de administración se prepara a partir de ácidos grasos y trietanolamina, siendo la relación molar de los ácidos grasos con respecto a la trietanolamina mayor de aproximadamente 2:1, preferentemente mayor de aproximadamente 3:1.

En una realización preferente, el sistema de administración comprende un contenido combinado de ácido graso, colesterol, ceramida y/o fosfolípido, y precursores lipídicos de la piel comprendido aproximadamente entre el 2% y el 20%. Un extremo inferior preferente de este intervalo es de aproximadamente el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7% o el 8%. Un extremo superior preferente de este intervalo es de aproximadamente el 13%, el 14%, el 15%, el 16%, el 17%, el 18%, el 19% o el 20%.

En otra realización preferente, las cantidades de los componentes del sistema de administración son las siguientes: ácido graso: 0,5-10%; colesterol: 0,5-10%; ceramida y/o fosfolípido: 0,005-20%; y precursores lipídicos: 0,000001-10%.

En una realización preferente, la formulación no contiene ningún ingrediente irritante. Entre los ejemplos de ingredientes irritantes se incluyen alcoholes, como isopropanol y etanol; ácidos grasos de cadena corta; y detergentes. Preferentemente, la formulación contiene menos del 10% de alcohol, más preferentemente menos del 5% de alcohol, de la forma más preferente menos del 1% de alcohol, y óptimamente ninguna cantidad de alcohol.

5 Sin pretender limitar el alcance de la presente invención, a continuación se expone una posible teoría que explica las propiedades mecánicas del sistema de administración. La formulación administrada penetra fácilmente en la bicapa lipídica de la piel. Al hacerlo, el sistema crea un estado temporal y reversible de aumento de la atrofia entre los componentes lipídicos de la bicapa. Dicho aumento de la atrofia en sí da lugar a continuación a: a) mayores niveles de energía, con lo que la energía podría facilitar el transporte activo de las sustancias que deben ser transportadas en la piel, y/o b) la creación de orificios y zonas desorganizadas que aparecen de forma natural y reversible en la bicapa lipídica a través de los cuales pueden pasar más fácilmente las sustancias activas. Es muy posible que el desorden temporal de la bicapa lipídica rompa temporalmente la estructura organizada de la bicapa y cree micelas lipídicas con zonas situadas entre ellas, o rodeándolas, a través de las cuales las sustancias y/o composiciones lipófilas/hidrófilas pueden entrar a través del estrato córneo. Dado que la composición lipídica de la formulación se parece a la composición lipídica natural de la piel, al cabo de un período de caos creativo, los nuevos lípidos introducidos de este modo se mezclan fácilmente con los bloques lipídicos constitutivos de la bicapa lipídica y, por consiguiente, no dañan permanentemente la función de barrera de la piel.

20 Tras el desorden temporal de la bicapa lipídica, la función de barrera normal del estrato córneo se recupera rápidamente. (Es decir, la restauración de la barrera de la piel es rápida.) Esta rápida recuperación se puede favorecer gracias a los precursores lipídicos de la formulación. Por ejemplo, la promoción in situ de la síntesis de colesterol en el estrato córneo, la promoción in situ de la síntesis de ceramida en el estrato córneo y/o la promoción in situ de la síntesis de esfingolípidos en el estrato córneo pueden permitir una rápida restauración de la barrera de la piel.

Un sistema de administración, según la presente invención, comprende preferentemente una combinación de:

Ácido graso (C16-24)	0,5-10%
Fosfolípido	0,5-10%
Colesterol	0,5-7%
Precursor de lípidos: Ácido mevalónico y/o 25-hidroxicolecalciferol	0,000001-10%
Ceramida	0,005%-7%
(No todos los componentes presentes son 0%.)	

30 Otra realización preferente del sistema de administración comprende:

Ácido graso (C16-24)	0,5-10%
Fosfolípido	0,5-10%
Colesterol	0,5-7%
Precursor de lípidos: Ácido mevalónico y/o 25-hidroxicolecalciferol	0,000001-10%
Ceramida	0,005%-7%
Glicerina	0-5%
Propilenglicol	0-48%
PVP (por ejemplo, de peso molecular 40.000)	0-5%
TEA	0-3%
(No todos los componentes presentes son 0%.)	

Una realización aún más preferente del sistema de administración comprende:

Ácido graso (C16-24)	2%
Fosfolípido	4,5%
Colesterol	2%
Precursor de lípidos: Ácido mevalónico y/o 25-hidroxicolecalciferol	0,000001-10% 1% o 0,01% 0,015% o 0,0015%
Ceramida 3	0.015%
Glicerina	3%
Propilenglicol	4%
PVP (peso molecular 40.000)	2%
TEA	0,5%

35

Otra realización aún más preferente del sistema de administración comprende:

Ácido graso (C16-24)	2%
Fosfolípido	4,5%
Colesterol	2%
Precursor de lípidos: Ácido mevalónico y/o 25-hidroxicolecalciferol	0,000001-10% 1% o 0,01% 0,015% o 0,0015%
Ceramida 3	0,015%
Glicerina	3%
Propilenglicol	4%
PVP (peso molecular 40.000)	2%
TEA	0,5%
Ceramida 1	0,025%

5 El sistema de administración tópica, según la presente invención, puede comprender además una o más sustancias cosméticamente y/o terapéuticamente activas. Las sustancias activas se definen como agentes que no son emolientes y que no son ingredientes que simplemente mejoran las características físicas de la formulación.

10 Algunos ejemplos generales de sustancias activas son protectores solares, agentes bronceadores, agentes antiarrugas de la piel, agentes anticaspa, agentes antiacné, estimulantes del crecimiento capilar y vitaminas. Entre las sustancias terapéuticamente activas se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, sustancias que tratan trastornos como el eczema, la piel seca, el picor en la piel, las infecciones por hongos, el acné, el cáncer de piel, la pérdida del cabello, las infecciones por piojos, la psoriasis y las lesiones de la piel (es decir, heridas). Entre las sustancias terapéuticamente activas también se incluyen sustancias para la administración transdérmica, por ejemplo, de interleucinas, hormonas, vacunas, nicotina, interferón, analgésicos, péptidos, proteínas y vitaminas.

15 Entre las sustancias activas también se incluyen las hormonas esteroides. Las hormonas esteroides inhiben la inflamación y la hiperproliferación de la epidermis, normalizando de este modo los trastornos de piel hipersensible. Entre los ejemplos de hormonas esteroides se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, los glucocorticoides, los andrógenos y los estrógenos.

20 Entre los ejemplos de protectores solares se incluyen los materiales utilizados habitualmente para bloquear la luz ultravioleta. Son compuestos ilustrativos los derivados de PABA, cinamato y salicilato. Por ejemplo, se pueden utilizar metoxicinamato de octilo y 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (también conocida como oxibenzona). El metoxicinamato de octilo y la 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona están disponibles en el mercado bajo las marcas registradas Parsol MCX y Benzophenone-3, respectivamente. La cantidad exacta de protector solar utilizada en los sistemas puede variar en función del grado de protección deseado frente a la radiación ultravioleta del sol.

25 Entre los ejemplos de vitaminas se incluyen la vitamina A y la vitamina E, preferentemente en forma de éster de ácido graso, tal como palmitato de vitamina A (palmitato de retinilo) y linoleato de vitamina E (linoleato de tocoferilo). También se pueden utilizar otros ésteres de las vitaminas A y E, tal como cualquiera de los ácidos grasos mencionados anteriormente y a continuación.

30 En las formulaciones, según la presente invención, también se pueden incluir conservantes. Entre los conservantes adecuados se incluyen ésteres de alquilo del ácido p-hidroxibenzoico, derivados de la hidantoína, sales de propionato y diversos compuestos de amonio cuaternario. Son conservantes particularmente preferentes el metilparabeno, el propilparabeno, la imidazolidinil urea, el deshidroxiacetato sódico y el alcohol bencílico. Los conservantes se utilizan habitualmente en cantidades de hasta aproximadamente el 2% en peso de la formulación.

35 También se pueden incorporar a las formulaciones, según la presente invención, otros componentes aditivos minoritarios. Entre estos componentes se pueden incluir espesantes, agentes colorantes, opacificantes y perfumes. Por ejemplo, se puede incluir cualquier agente espesante en la formulación para ajustar su viscosidad. Entre los ejemplos de agentes espesantes adecuados se incluyen el glicerol y la goma de xantano. Algunos componentes aditivos minoritarios adicionales son: yeso, talco, tierra de Fuller, caolín, almidón, arcillas esmectitas, silicato de aluminio y magnesio modificado químicamente, arcilla de montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice ahumado, octenil succinato aluminico de almidón y mezclas de los mismos. Las cantidades de estos componentes aditivos minoritarios pueden estar comprendidas entre el 0,001% y el 20% en peso de la formulación (es decir, de la composición).

40 El sistema de administración puede presentarse en cualquier forma, tal como una crema, una loción, un gel o una espuma de aerosol. La cantidad de determinados componentes aditivos minoritarios utilizados en una formulación concreta varía en función de la forma deseada del sistema de administración, como sabe el experto en la materia. Por ejemplo, la cantidad de agente espesante que se utiliza para preparar una formulación de espuma de aerosol está comprendida aproximadamente entre el 10% y el 20% de la cantidad que se utiliza para preparar una

formulación de crema. Además, a una formulación de espuma de aerosol se le añaden emulsionantes, tales como, por ejemplo, el Laureth-4.

5 En el presente documento también se describe un sistema de administración por la mucosa, formulado para suministrar una sustancia a una membrana mucosa humana, o a través de la misma, sin alterar de forma permanente su integridad. La membrana mucosa es el tejido húmedo que recubre algunos órganos y cavidades corporales (como la nariz, la boca, los pulmones, el recto, el estómago y la vagina) y que segrega moco. El sistema de administración por la mucosa comprende los componentes lipófilos e hidrófilos, tal como se han descrito anteriormente. Las formulaciones particulares de los sistemas de administración por la mucosa varían a fin de adaptarse al entorno particular de la mucosa, como sabe el experto en la materia.

10 En una realización preferente, los componentes lipófilos del sistema de administración tópica o mucosa forman tres tipos de partículas: esferas de gas, vesículas y partículas lipídicas. Estos tres tipos de partículas se encuentran en una fase hidrófila (es decir, en un medio acuoso). Véase la figura 1.

15 Las esferas de gas son monocapas lipídicas que alojan burbujas de aire. Estas monocapas se forman a partir de los componentes lipófilos. Los grupos carboxilato de carga negativa se distribuyen por las superficies exteriores de estas esferas de gas. Véase la figura 2. Preferentemente, las esferas de gas tienen un diámetro comprendido entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 500 μm .

20 Las vesículas son bicapas lipídicas que rodean un núcleo hidrófilo. Estas bicapas se forman a partir de los componentes lipófilos. Los grupos carboxilato de carga negativa se distribuyen por las superficies interiores y exteriores de las vesículas. Véase la figura 3. Las vesículas pueden tener un diámetro comprendido entre aproximadamente 0,02 μm y aproximadamente 0,5 μm .

25 Las partículas lipídicas son monocapas lipídicas que alojan ácidos grasos. Estas monocapas se forman a partir de los componentes lipófilos. Véase la figura 3. Las partículas lipídicas tienen un diámetro comprendido entre 1 μm y 150 μm . Las partículas lipídicas pueden presentarse en forma de partículas lipídicas individuales, o pueden agregarse y formar cristales.

30 Las diversas partículas del sistema de administración proporcionan microcompartimientos con diferentes propiedades. Gracias a estos diferentes microcompartimientos, el sistema de administración se puede utilizar para suministrar sustancias activas tanto hidrófilas como lipófilas. Por ejemplo, una sustancia activa soluble en agua puede estar situada en el núcleo hidrófilo de las vesículas o en la fase hidrófila del sistema. Una sustancia activa liposoluble puede estar situada dentro de la monocapa de las esferas de gas, dentro de la bicapa de las vesículas o dentro de la monocapa o el núcleo de las partículas lipídicas. Véase la figura 4.

35 Preferentemente, los sistemas de administración comprenden tres fases, esto es, una fase de espuma, una fase vesicular y una fase hidrófila. La fase de espuma comprende las esferas de gas y las partículas lipídicas. La fase vesicular comprende las vesículas y las partículas lipídicas. La fase hidrófila comprende agua y componentes hidrófilos.

40 En una realización preferente, el sistema de administración se obtiene a partir de tres porciones (es decir, fracciones), en particular una porción hidrófila y dos porciones lipófilas. Las dos porciones lipófilas comprenden los componentes lipófilos, tal como se han definido anteriormente. Las dos porciones lipófilas se sumergen en medios acuosos. Una porción se convierte en la fase de espuma. La otra se convierte en la fase vesicular. La porción de fase de espuma y la porción de fase vesicular pueden estar presentes en una relación comprendida entre aproximadamente 1:7 y aproximadamente 7:1. Preferentemente, la porción de fase de espuma y la porción de fase vesicular son aproximadamente iguales en cantidad.

45 Preferentemente, la fase de espuma se forma mezclando la porción de fase de espuma a una temperatura comprendida aproximadamente entre 65°C y 85°C. El pH se ajusta a un valor comprendido aproximadamente entre 5,5 y 8,2. La mezcla se lleva a cabo en unas condiciones que permiten la formación de las esferas de gas.

50 Preferentemente, la fase vesicular se forma mezclando suavemente la porción de fase vesicular a una temperatura comprendida aproximadamente entre 65°C y 85°C. El pH se ajusta a un valor comprendido aproximadamente entre 5,5 y 8,2. Tras la mezcla, la porción de fase vesicular se homogeneiza. La homogeneización se puede llevar a cabo, por ejemplo, con un homogeneizador de alta presión o un homogeneizador ultrasónico. La presión del homogeneizador se puede ajustar, por ejemplo, entre aproximadamente 69 MPa y 276 MPa (entre 10.000 psi y 40.000 psi). Preferentemente, la fase vesicular se obtiene en condiciones que no permiten ninguna penetración de gas en la formulación, por ejemplo en vacío.

55 Las partículas lipídicas y/o los cristales de partículas lipídicas se forman como subproducto de la formación de la fase de espuma y la fase vesicular. En la fase de espuma o en la fase vesicular, hasta el 30% de los componentes lipófilos pueden estar presentes en forma de partículas lipídicas y/o cristales de partículas lipídicas.

La fase hidrófila se forma mezclando componentes solubles en agua con agua (es decir, la porción hidrófila). Entre los ejemplos de componentes solubles en agua se incluyen propilenglicol, glicerol, polivinilpirrolidona y espesantes, por ejemplo, goma de xantano.

- 5 Se mezclan la fase de espuma, la fase vesicular y las fases hidrófilas. Preferentemente, se utiliza una cantidad idéntica de cada fase en la formulación.

10 La fase de espuma, la fase vesicular y las fases hidrófilas se pueden mezclar en cualquier orden. Por ejemplo, se pueden mezclar primero la fase de espuma y la fase vesicular, y a continuación se puede mezclar la mezcla resultante con la fase hidrófila. En otro ejemplo, la fase de espuma se puede mezclar primero con la fase hidrófila, y a continuación se puede añadir la fase vesicular.

15 Se pueden añadir una o más sustancias activas a la porción de fase de espuma, a la porción de fase vesicular, a la porción hidrófila o a una combinación de estas porciones.

20 Los componentes específicos de una formulación y el proceso de formulación se pueden variar a fin de obtener sistemas de administración que permiten diferentes velocidades de liberación y grados de penetración de la sustancia o sustancias activas. Por ejemplo, la fase del sistema en la que se introduce una sustancia activa afecta a las tasas de liberación y penetración. Por ejemplo, para mejorar el grado de penetración de una sustancia activa hidrófila o lipófila, la mayor parte de la sustancia activa se introduce dentro de la porción de fase vesicular.

25 Otro factor que afecta a las tasas de liberación y penetración es el tamaño de los microcompartimientos. El tamaño de las vesículas se puede controlar a través del proceso de formulación. Por ejemplo, durante el proceso, a medida que aumenta la presión de homogeneización y la duración, el tamaño de las vesículas disminuye.

Un factor adicional que afecta a las tasas de liberación y penetración es el tipo de fosfolípidos utilizados en la formulación. Por ejemplo, la penetración se puede potenciar mediante la inclusión de una mayor porción de fosfolípidos insaturados dentro de la formulación.

30 Además, los fosfolípidos que incluyen proporciones elevadas de agentes activos de superficie de cadena única mejoran la penetración. Se considera que una proporción de agentes activos de superficie de cadena única comprendida entre aproximadamente el 2% y el 10% de los fosfolípidos es una proporción elevada. Son ejemplos de agentes activos de superficie los lisofosfolípidos.

35 Un ejemplo de formulación de fosfolípidos comprende un 95% de fosfatidilcolina y un 1,2% de lisofosfatidilcolina. Dicha formulación se comercializa con el nombre EPIKURON® 200 SH. Una formulación de fosfolípidos que proporciona una mejor penetración comprende un 95% de fosfatidilcolina y un 3% de lisofosfatidilcolina. Dicha formulación se comercializa con el nombre EPIKURON® 200.

40 La concentración de ácido graso libre es otro parámetro importante que afecta al grado de penetración. Una proporción relativamente elevada de ácido graso libre mejora la penetración de las sustancias activas hidrófilas.

45 El grado de penetración también se puede aumentar mediante la adición de determinados adyuvantes. Por ejemplo, se puede añadir un agente tensioactivo aniónico a la porción de fase de espuma. Además, la incorporación de dilaurato de glicerilo en las bicapas vesiculares genera vesículas más flexibles que pueden mejorar la penetración.

Otros factores adicionales que afectan a las tasas de liberación y penetración son: la relación entre las cantidades de los diferentes componentes lipídicos; la relación entre las cantidades de la fase de espuma, la fase vesicular y la fase hidrófila; y la relación entre las cantidades de sustancias activas dentro de cada fase.

50 En una realización, según la presente invención, los componentes lipófilos del sistema de administración forman sólo dos de las partículas definidas anteriormente. Es decir, la formulación comprende únicamente las vesículas y las partículas lipídicas.

55 En esta realización, el sistema de administración se obtiene a partir de una porción hidrófila y una porción lipófila. La porción lipófila se convierte en la fase vesicular, tal como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, la fase vesicular se obtiene en condiciones que no permiten que penetre nada de gas en la formulación, por ejemplo aplicando vacío. La fase vesicular se mezcla con la fase hidrófila. Preferentemente, se utiliza una cantidad idéntica de fase vesicular y de fase hidrófila en la formulación.

60 Así, aunque se han descrito las realizaciones que actualmente se consideran preferentes de la presente invención, otras realizaciones, modificaciones y mejoras serán conocidas por los expertos en la técnica y se pretende incluir todas estas realizaciones, modificaciones y mejoras adicionales dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOSEjemplo 1: Formulación de una realización preferente del sistema de administración tópica

5 (Se excluye de esta formulación el ingrediente activo.)

Componente	Cantidad total
Agua	79,5% de la formulación
Epikuron 200SH	3,5% de la formulación
Ácido palmítico	1,5% de la formulación
Colesterol	1,5% de la formulación
Ácido mevalónico	0,01% de la formulación
Trietanolamina	0,5% de la formulación
Phenonip	0,4% de la formulación
Goma de xantano	2,0% de la formulación
Skinflux	2,0% de la formulación
25-hidroxicolecalciferol	0,0015% de la formulación
Propilenglicol	4,0% de la formulación
Glicerol	3,0% de la formulación
Polivinilpirrolidona	2,0% de la formulación

Epikuron 200SH son lecitinas hidrogenadas, es decir, fosfatidilcolina (PC).

“Skinflux” es una mezcla disponible a través de Degussa Goldschmidt, que contiene: ceramida 1, 3, 6II; fitoesfingosina; colesterol; lauroilactilato de sodio; carbómero; y goma de xantano.

La lactona del ácido mevalónico es un precursor lipídico de colesterol/ácidos grasos.

El 25-hidroxicolecalciferol es un precursor lipídico de ceramidas.

La goma de xantano es un espesante (polisacárido).

El PHENONIP® es un conservante y una mezcla de parabenos.

10 Tres fracciones, una fracción vesicular, una fracción de espuma y una fracción hidrófila, se preparan primero por separado, tal como se describe a continuación. Cada fracción pesa 3,3 kg. A continuación se mezclan las tres fracciones. Las siguientes tablas muestran el porcentaje de cada componente aportado por cada fracción a la formulación final. Por consiguiente, para cada componente, los porcentajes de todas las fracciones suman el 100%.

1: Fracción vesicular

Componente	Porcentaje en la formulación final
Agua	33% del agua total
Lecitinas hidrogenadas	50% de la cantidad total
Ácido palmítico	50% de la cantidad total
Colesterol	50% de la cantidad total
Ácido mevalónico	50% de la cantidad total
Trietanolamina	50% de la cantidad total
Conservante (por ejemplo, mezcla de parabenos)	50% de la cantidad total
Goma de xantano	15% de la cantidad total
Skinflux	33% de la cantidad total
25-hidroxicolecalciferol	50% de la cantidad total
Hidróxido de sodio 5 M	1,3 ml por 1.000 gramos de agua

El “porcentaje en la formulación final” indica el porcentaje de cada componente aportado por la fracción vesicular a la formulación final.

15 En la formación de la fracción vesicular, los componentes se mezclan y se calientan a una temperatura comprendida entre 65°C y 85°C con agitación suave. El pH se ajusta a un valor comprendido entre 5,5 y 8,2 utilizando hidróxido de sodio. A continuación, la mezcla resultante se homogeneiza. La homogeneización se puede llevar a cabo, por ejemplo, con un homogeneizador a presión elevada [por ejemplo, entre 69 MPa y 276 MPa (entre 10.000 psi y 40.000 psi)]; o con un homogeneizador ultrasónico. El tamaño de las vesículas depende parcialmente de la duración de la agitación de la mezcla resultante. Por ejemplo, para obtener un tamaño medio de vesícula de 0,140 µm, la mezcla resultante se agita durante 60 minutos a aproximadamente 70°C. A continuación, la mezcla se deja enfriar por debajo de 40°C.

20

2: Fracción de espuma

Componente	Porcentaje en la formulación final
Agua	33% del agua total
Lecitinas hidrogenadas	50% de la cantidad total
Ácido palmítico	50% de la cantidad total
Colesterol	50% de la cantidad total
Ácido mevalónico	50% de la cantidad total
Trietanolamina	50% de la cantidad total
Conservante (por ejemplo, una mezcla de parabenos)	50% de la cantidad total
Goma de xantano	7,5% de la cantidad total
Skinflux	33% de la cantidad total
25-hidroxicolecalciferol	50% de la cantidad total
Hidróxido de sodio 5 M	1,3 ml por 1.000 g de agua

El "porcentaje en la formulación final" indica el porcentaje de cada componente aportado por la fracción de espuma a la formulación final.

5 En la formación de la fracción de espuma, los componentes se mezclan y se calientan a una temperatura comprendida entre 65°C y 85°C con agitación. El pH se ajusta a un valor comprendido entre 5,5 y 8,2 utilizando hidróxido de sodio. La composición se mezcla enérgicamente durante 1 minuto. La mezcla se puede llevar a cabo con un ULTRATURRAX®, de IKA Werke, Janke & Kunkel GmbH & Co KG (Staufen, Alemania). A continuación, la composición se deja enfriar por debajo de 40°C.

10 3: Fracción hidrófila

Componente	Porcentaje en la formulación final
Agua	34% del agua total
Propilenglicol	100% de la cantidad total
Glicerol	100% de la cantidad total
Polivinilpirrolidona	100% de la cantidad total
Goma de xantano	77,5% de la cantidad total
Skinflux	34% de la cantidad total
Hidróxido de sodio 5 M	3,0 ml por 1.000 g de agua

El "porcentaje en la formulación final" indica el porcentaje de cada componente aportado por la fracción hidrófila a la formulación final.

15 En la formación de la fracción hidrófila, los componentes se mezclan y se calientan a una temperatura comprendida entre 65°C y 85°C con agitación. El pH se ajusta a un valor comprendido entre 5,5 y 8,2 utilizando hidróxido de sodio. Una vez homogeneizada, la composición se deja enfriar por debajo de 40°C.

20 En la formación de la formulación final, tras haberse enfriado todas las fracciones (por debajo de 40°C), las tres fracciones se mezclan en cualquier orden. Por ejemplo, la fracción de espuma se añade a la fracción vesicular y se mezcla suavemente. A continuación se añade la fracción hidrófila. La mezcla resultante se mezcla suavemente durante varios minutos para obtener una solución homogénea.

25 El sistema de administración de este ejemplo se presenta en forma de crema. Con el fin de obtener un sistema de administración en forma de espuma de aerosol, la cantidad total de goma de xantano en la formulación final se reduce del 2% aproximadamente a 0,3%. Además, se añade un emulsionante, por ejemplo el Laureth-4. Preferentemente, el emulsionante constituye aproximadamente el 0,7% de la formulación final.

Ejemplo 2: Formulación con lidocaína como ingrediente activo

30 A continuación, se muestra un ejemplo de un lote de 48 kg de una formulación del sistema de administración. Las tres fracciones que se utilizan para preparar esta formulación contienen cada una 16 kg.

ES 2 411 656 T3

Nombre INCI	Nombre comercial	Proveedor	CAS	Cantidad
Lecitinas hidrogenadas	Epikuron 200 SH	Degussa Goldschmidt		1,7 kg
Colesterol		Vendico	57-88-5	0,8 kg
Ácido palmítico		Karlshamn	57-10-3	0,8 kg
Ceramida 1, 3, 6II, fitoesfingosina, colesterol, lauroilactilato de sodio, carbómero, goma de xantano.	Skinflux	Degussa Goldschmidt		1,0 kg
Lactona de ácido mevalónico		Sigma Aldrich	674-26-0	4,8 g
25-hidroxicolecalciferol		Solvay	19356-17-3	0,72 kg
Propilenglicol		MB-Sveda	57-55-6	2,0 kg
Glicerina, 99,5%		Vendico	56-81-5	1,5 kg
Polivinilpirrolidona		Apoteket	9003-39-8	1,0 kg
Goma de xantano		Sigma Aldrich	11138-66-2	1,0 kg
Trietanolamina, 85%		MB-Sveda	102-71-6	0,3 kg
Phenonip		Vendico Chemical		0,2 kg
Lidocaína	Grado USP	Apoteket		2,4 kg
Agua purificada				Hasta 48 kg

Ejemplo 3: Medición de la restauración de la barrera de la piel:

- 5 En el presente contexto, la mejora de la restauración de la barrera de la piel se puede medir mediante la extracción por cinta y/o acetona del contenido de lípidos del estrato córneo antes, durante y después de un período de tratamiento con el sistema de administración tópica, según la presente invención, y otros sistemas. A continuación se lleva a cabo un análisis por HPLC del contenido de lípidos del estrato córneo.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de administración tópica a base de agua, para la administración de sustancias cosméticamente y/o terapéuticamente activas a la piel humana, o a través de la misma, que comprende:

(a) agua; y

(b) componentes lipófilos,

en el que dicho sistema de administración comprende:

(i) una fase hidrófila,

(ii) vesículas y partículas lipídicas dentro de dicha fase hidrófila, o

(iib) vesículas, partículas lipídicas y esferas de gas dentro de dicha fase hidrófila,

donde

la fase hidrófila comprende agua y componentes hidrófilos,

las vesículas son bicapas lipídicas que alojan un núcleo hidrófilo,

las partículas lipídicas son monocapas lipídicas que alojan ácidos grasos y que presentan un diámetro comprendido entre 1 μm y 150 μm ,

las esferas de gas son monocapas lipídicas que alojan burbujas de aire, y

el lípido comprende ácidos grasos, colesterol y ceramida y/o fosfolípido,

estando comprendida la relación de pesos de ceramida y/o fosfolípido:colesterol:ácido graso en el sistema de administración entre 2:1:1,5 y 5,9:1:1, y

en el que la ceramida puede ser cualquier ceramida, incluido un cerebrósido, o una pseudoceramida, o cualquier mezcla de ceramidas.

2. Sistema de administración, según la reivindicación 1, en el que la relación de pesos de ceramida y/o fosfolípido:colesterol:ácido graso está comprendida entre 2:1:1 y 2,35:1:1.

3. Sistema de administración, según la reivindicación 1, que comprende además, por lo menos, un precursor lipídico de la piel seleccionado dentro del grupo formado por ácido mevalónico, 25-hidroxicolecalciferol, desoxiacetaín cimifugósido, adapaleno, adenosina, lectinas derivadas de aloe, dihidrógenofosfato de 3-aminopropilo, extractos de anís, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido asiático, biotina, ácido betulínico butanoílico, catecolaminas, coenzima Q10, deshidrocolesterol, ácido deshidroascórbico, estrógeno, ácido eitróbico, genisteína, ácido lipoico, ácido 4-metoxi-salicílico, N-acetilcisteína, pantetina, pregnolona, retinal, retinoatos, acetato de retinilo, glucuronato de retinal, linoleato de retinilo, palmitato de retinilo, propionato de retinilo, fitoesfingosina y esfingosina.

4. El sistema de administración, según la reivindicación 3, que comprende:

entre el 0,005% y el 20% en peso de ceramida y/o fosfolípido;

entre el 0,5% y el 10% en peso de colesterol;

entre el 0,5% y el 10% en peso de ácido graso; y

entre el 0,000001% y el 10% en peso de precursor lipídico.

5. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido graso comprende entre 10 y 24 átomos de carbono.

6. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido graso comprende entre 16 y 18 átomos de carbono.

7. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido graso es ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido oleico, ácido palmitoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico y/o mezclas de los mismos.

8. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido graso se selecciona entre un grupo formado por ácido linoleico, ácido γ -linolénico, ácido homo- γ -linolénico, ácido columbínico, ácido eicosa-(n-6, 9, 13)-trienoico, ácido araquidónico, ácido timnodónico, ácido hexaenoico y mezclas de los mismos.

5 9. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la ceramida es ceramida 1, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6A, un cerebrósido, ceramida 6B, una pseudoceramida o mezclas de los mismos.

10 10. Sistema de administración, según la reivindicación 9, en el que la pseudoceramida es:

N-(2-hidroxi-octadecil)-N-(2-hidroxi-etil)hexadecanamida;

N-(2-hidroxi-octadecil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida;

15 N-(2-hidroxi-hexadecil)-N-(2-hidroxi-etil)butanamida;

N-(2-hidroxi-hexadecil)-N-(2-hidroxi-etil)heptanamida;

20 N-(2-hidroxi-octadecil)-N-(2-hidroxi-etil)etanamida;

N-(2-hidroxi-octadecil)-N-(2-O-glucopiranosil)etilpentanamida;

25 N-(2-hidroxi-dodecil)-N-(2-hidroxi-etil)hexanamida;

N-(2-hidroxi-dodecil)-N-(2-hidroxi-etil)-2-butilhexanamida;

N-(2-hidroxi-hexadecil)-N-(2-hidroxi-etil)etanamida;

30 N-(2-hidroxi-dodecil)-N-(2-hidroxi-etil)-2-hidroxihexanamida;

N-(2-hidroxi-tetraadecil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida;

35 N-(2-hidroxi-hexadecil)-N-(2-sulfoetil)hexadecanamida;

N-(2-hidroxi-octadecil)-N-(2-fosfoetil)butanamida;

N-(2-hidroxi-octadecil)-N-(2-hidroxi-etil)-2-hidroxi-propanamida;

40 N-(2-hidroxi-3-octadeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)hexadecanamida;

N-(2-hidroxi-3-nonaniloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida;

45 N-(2-hidroxi-octadecil)-N-(2-hidroxi-etil)-2-hidroxi-propanamida;

N-(2-hidroxi-3-hexadeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)hexadecanamida;

N-(2-hidroxi-3-octadeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)butanamida;

50 N-(2-hidroxi-3-hexadeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)etanamida;

N-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)-N-(2-sulfohidroxi-etil)decanamida;

N-(2-hidroxi-3-deciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)hexanamida;

55 N-(2-hidroxi-3-octadeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)hexadecanamida;

N-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)butanamida;

60 N-(2-hidroxi-3-octadeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)co-o-linoleoildocosanamida;

N-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida;

65 N-(2-hidroxi-3-hexadeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metilpropanamida;

N-(2-hidroxi-3-tetraadeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)etanamida;

N-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)heptanamida;
 N-(2-hidroxi-3-hexadeciloxipropil)-N-(2-fosfoetil)hexadecanamida;
 5 N-(2-hidroxi-3-dodeciloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida;
 N-(2-hidroxi-3-octadeciloxipropil)-N-(2-O-glucopiranosil)etil-2-hidroxi-propanamida; o
 10 N-(2-hidroxi-3-octiloxipropil)-N-(2-hidroxi-etil)pentanamida.

11. Sistema de administración, según la reivindicación 9, en el que la ceramida es:

15 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(hexadecil)butanamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(tetradecil)etanamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(hexadecil)-2-hidroxi-propanamida;
 20 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(octadecil)butanamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(2-etilhexadecil)hexanamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(hexadecil)-2-hidroxi-octanamida;
 25 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(3-metilhexadecil)etanamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(dodecil)butanamida;
 30 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(hexadecil)-2-hidroxi-hexanamida;
 N-(2-hidroxi-3-O-glucopiranosil-propil)-N-(hexadecil)octanamida;
 N-(2-hidroxi-3-fosfo-propil)-N-(octadecil)etanamida;
 35 N-(2-hidroxi-3-sulfo-propil)-N-(hexadecil)butanamida;
 N-(2-hidroxi-3-O-glucopiranosil-propil)-N-(hexadecil)decanamida;
 40 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(heptadecil)etanamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(3-metilhexadecil)etanamida;
 45 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(heptadecil)butanamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(6-dodecenil)hexadecanamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(2-metilhexadecil)-2-hidroxi-etanamida;
 50 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(octadecil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-(2-hidroxi-3-O-glucopiranosil-propil)-N-(heptadecil)-etanamida;
 N-(2-hidroxi-3-sulfo-propil)-N-(dodecil)heptanamida;
 55 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(tetradecil)-4-hidroxi-butan-amida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(octadecil)-(t)-O-linoleoil-docosanamida;
 60 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(linoleil)etanamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(oleil)-2-hidroxi-heptan-amida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(iyodecil)-(t)-O-linoleoil-docosanamida;
 65 N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(octadecil)-3-hidroxi-butanamida;

- 5 N-(2-fosfo-3hidroxipropil)-N-(heptadecil)butanamida;
 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(2-metilheptadecil)propanamida;
 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(3-etilheptadecil)butanamida;
 N-(2-sulfo-3-hidroxipropil)-N-(1-octadecil)etanamida;
 10 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(octadecil)propanamida;
 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(dodecil)decanamida;
 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(3-etildodecil)butanamida;
 15 N-(2-O-glucopiranosil-3-hidroxipropil)-N-(heptadecil)butanamida;
 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(oleil)-2-hidroxipropanamida;
 20 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(linoleil)-2-hidroxiheptanamida;
 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(dodecil)-2-hidroxiocetanamida;
 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(hexadecil)-2-metilheptanamida;
 25 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(octadecil)-2-hidroxipentanamida;
 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(2-metilhexadecil)-2-hidroxiheptanamida;
 30 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(linoleil)-2-hidroxipropanamida; o
 N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(tetradecil)etanamida.

35 12. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho fosfolípido se selecciona entre un grupo formado por fosfatidilcolina, diesteoilfosfatidilcolina, ácido fosfatídico, fosfato de inositol, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y mezclas de los mismos.

40 13. Sistema de administración, según la reivindicación 12, en el que dicho fosfolípido comprende, por lo menos, un lisofosfolípido.

45 14. Sistema de administración, según la reivindicación 13, en el que el lisofosfolípido se selecciona entre el grupo formado por monopalmitoilfosfatidilcolina (MPPC), lisofosfatidilcolinas, lisofosfatidilgliceroles, lisofosfatidiletanolaminas, lisofosfatidilinositoles, lisofosfatidilserinas, ácido lisofosfatídico y mezclas de los mismos.

50 15. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además trietanolamina.

55 16. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el contenido de agua es superior al 75% en peso.

60 17. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el contenido combinado de un ácido graso, colesterol, ceramida, fosfolípido y precursor lipídico de la piel en dicha preparación está comprendido entre el 2% y el 20% en peso.

65 18. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 17, que contiene:

- entre el 0,5% y el 10% en peso de ácido graso,
- entre el 0,5 y el 10% en peso de fosfolípido,
- entre el 0,5% y el 7% en peso de colesterol,
- entre el 0,000001% y el 10% en peso de precursor lipídico, y
- entre el 0,005% y el 7% en peso de ceramida.

- 5 19. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una o más sustancias terapéuticamente activas, seleccionadas entre el grupo formado por péptidos, proteínas, protectores solares, agentes bronceadores, agentes antiarrugas, agentes anticasma, agentes antiacné, estimulantes del crecimiento capilar, hormonas, vacunas, nicotina, interferón, analgésicos, vitaminas; y sustancias para el tratamiento de eczema, piel seca, picor en la piel, infecciones por hongos, acné, cáncer de piel, pérdida del cabello, infecciones por piojos, psoriasis y lesiones de la piel.
- 10 20. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la preparación no comprende etanol y/o isopropanol.
21. Sistema de administración, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la preparación comprende menos del 10% en peso de etanol.







