

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 713**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2004 E 04717502 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 1601370**

54 Título: **Composiciones para la piel lipófilas de rápida absorción y usos de las mismas**

30 Prioridad:

12.03.2003 US 454287 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2015

73 Titular/es:

EPITOME PHARMACEUTICALS LIMITED (50.0%)
4016 Lark Street
San Diego, CA 92103, US y
MITSUI NORIN CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

WEGENER, PAUL T. y
HARA, YUKIHIKO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 536 713 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

Composiciones para la piel lipófilas de rápida absorción y usos de las mismas

5 Campo de la invención

Composiciones tópicas cosméticas y farmacéuticas, y particularmente composiciones tópicas lipófilas.

10 Antecedentes de la invención

Numerosos ingredientes farmacológicamente activos son inestables en presencia de agua.

De esta manera, donde tales ingredientes se aplican tópicamente en la piel, el suministro requerirá típicamente el uso de un vehículo hidrófobo. Desafortunadamente, los vehículos hidrófobos generalmente se absorben débilmente en la piel y normalmente carecen de un aspecto y una sensación deseables.

Por ejemplo, mientras que algunas formulaciones de protectores solares se mantendrán casi completamente en la superficie de la piel para proporcionar protección contra la radiación UV, también dan normalmente un aspecto o una sensación grasa al usuario. En otro ejemplo, diversas formulaciones de barras labiales o de bálsamos labiales se absorberán parcialmente para proporcionar tanto una sensación suave al labio así como el color deseado en la superficie del labio. Sin embargo, la mayoría de estas formulaciones solamente se adherirán débilmente al labio y se formulan típicamente para proporcionar un recubrimiento lipófilo residual en el labio. Donde un agente farmacéuticamente activo ha de suministrarse a la piel desde un vehículo hidrófobo, pueden incluirse potenciadores de penetración en la piel en tales formulaciones para potenciar el suministro.

Por ejemplo, el documento EP 1 095 660 A2 se refiere a una combinación que comprende un 5-25 % en peso de aceites esenciales que contienen terpinen-4-ol y de un 0,01 a un 10 % en peso de plantas medicinales que contienen taninos, tales como raíces de ratania. Además, los potenciadores de penetración ejemplares, las composiciones que incluyen los mismos y los métodos de uso se describen en el documento WO 93/23019, el documento WO 93/23025, el documento EP 569338, el documento EP 581587, el documento WO 96/03131 o el documento WO 97/06788. La mayoría de los potenciadores de la penetración conocidos proporcionan una mejora significativa en el suministro de una molécula farmacéuticamente activa específica a través de la piel. Sin embargo, el efecto de tales potenciadores en la absorción de la preparación completa es normalmente menor que el deseable en las preparaciones hidrófobas. Por lo tanto, incluso si el potenciador de la penetración aumenta el flujo de una molécula farmacéuticamente activa a través de la piel, el vehículo típicamente se mantiene en la piel en cantidades relativamente altas.

Para evitar al menos alguno de los problemas asociados con el vehículo que queda en la piel, se han tomado diversos enfoques. Por ejemplo, la captación de un vehículo hidrófobo puede forzarse usando una administración tópica oclusiva en la que el vehículo está continuamente presentándose a la piel (por ejemplo, debajo de un polímero formador de película o de un material barrera preformado).

La oclusión generalmente tiende a aumentar la captación de composiciones hidrófobas en la piel, sin embargo, tiene varias desventajas. Entre otras cosas, las preparaciones oclusivas normalmente necesitan mantenerse unidas a la piel durante un periodo de tiempo prolongado, lo que tiende a presentar problemas asociados con la baja tolerancia a tales composiciones. Además, las preparaciones oclusivas se limitan generalmente al uso en la piel no facial y se usan raramente (si se usan) en los labios.

En otro enfoque, puede proporcionarse un aditivo a la formulación tópica que aumenta la captación de la formulación (es decir, el vehículo y el agente farmacéuticamente activo) como se describe por Hrabalek et al. en la Patente de EE.UU. N° 6.187.938. Aquí, se usan ciertos derivados de omega aminoácidos para potenciar la penetración de un vehículo hidrófobo a través de la piel. De forma similar, como se describe en la Patente de EE.UU. N° 4.892.890 a Damani, se usa propilenglicol para aumentar la captación de la formulación analgésica hidrófoba. Mientras que tales formulaciones tienen una captación del vehículo generalmente aumentada, todavía quedan diversas dificultades. Entre otras cosas, la estabilidad de al menos alguno de los derivados de omega aminoácidos puede ser menor que la deseable. Adicionalmente, no todos los omega aminoácidos pueden tolerarse bien, especialmente durante un periodo de administración prolongado. De forma similar, mientras que el propilenglicol aumenta la absorción del vehículo donde el vehículo comprende cantidades significativas de ceras, el propilenglicol (y otros compuestos polihidroxi) no aumentarán igualmente bien la absorción de otros vehículos hidrófobos conocidos.

De esta manera, aunque se conocen diversas composiciones y métodos en la técnica para proporcionar composiciones hidrófobas a la piel, todos o casi todos tienen una o más desventajas. Por lo tanto, todavía hay una necesidad de proporcionar composiciones y métodos mejorados para el suministro de las composiciones hidrófobas a la piel.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige a los métodos y a las composiciones para formulaciones farmacéuticas y cosméticas (que preferentemente comprenden un agente farmacéuticamente activo) en que un aceite esencial está presente en una cantidad eficaz para lograr la absorción sustancialmente completa de la formulación tópica en la piel sin dejar un residuo graso. En particular, se proporciona una formulación hidrófoba tópica que comprende un aceite esencial y un agente farmacéuticamente activo, donde el aceite esencial está presente en una concentración mayor del 0,5 % en peso, donde el agente farmacéuticamente activo incluye un polifenol, donde la formulación incluye menos del 10 % en peso de agua y donde el aceite esencial está presente en una concentración eficaz para lograr la absorción sustancialmente completa de la formulación en una piel sin dejar un residuo graso.

En aspectos especialmente preferidos de la materia objeto de la invención, el aceite esencial tiene propiedades analgésicas, y/o se prepara a partir de *Pelargonium graveolens*, mientras que los agentes farmacéuticamente activos particularmente preferidos comprenden un polifenol (por ejemplo, Polifenon E) en una concentración de al menos un 2 % en peso. Adicionalmente, las formulaciones tópicas contempladas pueden incluir también un estabilizador (por ejemplo, ácido ascórbico o un derivado del ácido ascórbico en una cantidad que es al menos el 20 % de una cantidad equimolar del polifenol) y/o un segundo aceite esencial, que puede potenciar el efecto analgésico de la formulación, pero por sí mismo no tiene efecto analgésico. Tales segundos aceites esenciales incluyen especialmente el aceite de bergamota, el aceite de eucalipto, el aceite de lavanda, el aceite de camomila y/o el aceite de melaleuca. Las formulaciones tópicas contempladas pueden ser especialmente útiles en retrasar o en prevenir un brote vírico en la piel de una persona infectada con un virus (por ejemplo el virus del herpes o el virus de la viruela).

En otro aspecto, la presente invención está adicionalmente dirigida a un uso de un aceite esencial en una cantidad mayor del 0,5 % en peso para la preparación de una formulación hidrófoba tópica que comprende un agente farmacéutico para lograr la absorción sustancialmente completa de la formulación en una piel sin dejar un residuo graso, y donde la formulación incluye menos del 10 % en peso de agua.

En otro aspecto de la materia objeto de la invención, una formulación de barra labial comprende un polifenol y al menos un aceite esencial para usar en la reducción del agrietamiento de un labio, donde el aceite esencial está presente a una concentración de al menos el 0,5 % en peso y donde la formulación incluye menos del 10 % en peso de agua. En tales formulaciones, los aceites esenciales preferidos incluyen aceite de geranio, aceite de bergamota, aceite de eucalipto, aceite de lavanda, aceite de camomila y aceite de melaleuca. Adicionalmente, se prefiere particularmente que el polifenol esté presente en una cantidad de entre el 2 % en peso y el 20 % en peso, y el aceite esencial está presente en una cantidad de entre el 0,5 % en peso y el 15 % en peso.

En un aspecto adicional de la materia objeto de la invención, una formulación de barra labial comprende una combinación de un polifenol y de un aceite esencial, para usar en el aumento del enrojecimiento persistente de un labio, donde el aceite esencial está presente en una concentración de al menos el 0,5 % en peso y donde la formulación incluye menos del 10 % en peso de agua. Con respecto a los aceites esenciales y el polifenol, se aplican las mismas consideraciones como se proporcionan anteriormente.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición hidrófoba tópica que comprende al menos uno de un extracto de té verde y de un aceite esencial, donde el al menos uno del extracto de té verde está presente en una concentración entre el 2 % en peso y el 20 % en peso y el aceite esencial está presente en una concentración de al menos el 0,5 % en peso, donde el extracto de té verde comprende un polifenol y donde la composición incluye menos del 10 % en peso de agua.

Diversos objetos, características, aspectos y ventajas de la presente invención serán más aparentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención.

Descripción detallada

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que los aceites esenciales en una cantidad suficiente en una formulación hidrófoba promoverán la absorción rápida y completa de la formulación en la piel de un usuario que aplica la formulación en la piel.

Comúnmente, muchos aceites esenciales se emplean en la técnica como ingredientes de perfumes o como agentes de aromaterapia, y la concentración de los aceites esenciales en la mayoría de las formulaciones disponibles en el mercado es generalmente menos del 0,05 % en peso (por ejemplo, en una formulación de bálsamo labial típica). Ya que se sabe que los aceites esenciales y sus terpenos constituyentes muestran un gusto extremadamente amargo, las concentraciones del aceite esencial se mantienen normalmente por debajo del 0,05 % en peso en las formulaciones cosméticas, y especialmente en los bálsamos labiales para lograr un producto sensorial tolerable.

Inesperadamente, el presente inventor ha descubierto que los bálsamos labiales y otras formulaciones hidrófobas se absorben más eficazmente (por ejemplo, se absorben completamente) cuando se incluyen cantidades de los aceites

esenciales mayores del 0,5 % en peso en tales formulaciones. Extraordinariamente, tales bálsamos labiales y otras formulaciones tópicas hidrófobas tienen un gusto desagradable, amargo y astringente, pero el gusto no persiste ya que el bálsamo completo se absorbe rápidamente.

5 La expresión “formulación hidrófoba tópica” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier formulación cosmética y farmacéutica que se aplica en una superficie del cuerpo (por ejemplo, la piel, el labio, la membrana mucosa), donde la formulación incluye menos del 10 % en peso de agua, más típicamente menos del 5 % en peso de agua y más típicamente menos del 1 % en peso de agua. Por lo tanto, las formulaciones hidrófobas tópicas especialmente preferidas incluirán formulaciones basadas en aceite y/o basadas en cera. Obsérvese que los
10 términos “hidrófobo” y lipófilo” se usan intercambiabilmente en el presente documento.

Como se usa adicionalmente en el presente documento, la frase “aceite esencial” se refiere a una mezcla de compuestos que se aísla de una planta y que comprende una pluralidad de constituyentes hidrófobos (por ejemplo, diversos terpenos, ésteres de alcoholes, aldehídos, cetonas, fenoles, etc., típicamente solubles en agua menos del
15 10 % en peso). En la mayoría de los casos, los aceites esenciales se preparan por destilación de vapor de agua, maceración, expresión y/o extracción del disolvente de los materiales vegetales. Por el contrario, un compuesto sintético individual, o un compuesto natural purificado a homogeneidad (por ejemplo, citral, pineno, alcanfor, etc. sintético o aislado) no se considera un aceite esencial en el alcance de esta definición.

20 Como también se usa en el presente documento, la frase “absorción sustancialmente completa de la formulación” significa que no más del 10 % en peso de la formulación, y más típicamente no más del 5 % en peso de la formulación se queda en la superficie de la piel después de la aplicación de la formulación en la piel en una cantidad común (por ejemplo, entre aproximadamente 5-25 mg/cm²) y después de masajear la formulación en la piel durante 1 minuto.

25 Obsérvese que varias referencias bibliográficas informan de aceites esenciales como potenciadores de la penetración para agentes farmacéuticamente activos desde agua *in vitro* a través de una membrana celular. Por ejemplo, Abdullahet al. enseñan que el aceite de eucalipto potencia 60 veces el suministro de 5-fluorouracilo a una célula desde un medio de crecimiento acuoso, mientras que el aceite de hierbabuena y el aceite de trementina
30 potencian el suministro del mismo compuesto 46 y 28 veces, respectivamente. Sin embargo, debería apreciarse que la solubilidad de los aceites esenciales en agua limita la concentración a aproximadamente 1 mg/ml, o menos de o igual a un 0,1 % (p/v). Además, solamente se aumentó la entrada de 5-FU, pero no la entrada del medio de crecimiento (que correspondería al vehículo). Finalmente, tales referencias bibliográficas emplean una base hidrófila (*es decir*, el medio de crecimiento) como el vehículo, pero no una formulación tópica hidrófoba.

35 En un aspecto preferido de la materia objeto de la invención, las composiciones tópicas hidrófobas adecuadas pueden prepararse a partir de una base de una cera y de aceite mineral (preferentemente hidrocarburos saturados semi-sólidos, principalmente de naturaleza parafínica y dermatológicamente aceptables) y puede incluir además diversas grasas de lana, triglicéridos, ácidos grasos, aceites de silicona, etc. Dependiendo del fin particular, la
40 composición exacta para las formulaciones tópicas hidrófobas contempladas puede variar considerablemente, y todas las formulaciones hidrófobas conocidas se consideran adecuadas para usar en el presente documento. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la aplicación a la piel y a los labios se describen en “A Formulary of Cosmetic Preparations: Creams, Lotions and Milks” por Anthony L. Huntig (ISBN: 187022809X). De forma alternativa, en aspectos menos preferidos, la formulación tópica puede ser una composición hidrófila (*es decir*,
45 incluye al menos un 2 % en peso, más típicamente al menos un 5 % en peso y más típicamente al menos un 10 % en peso de agua). Por lo tanto, las formulaciones adecuadas pueden ser también cremas, lociones, espumas, etc.

Con respecto a los aceites esenciales, debería reconocerse que todos los aceites esenciales conocidos se contemplan adecuados para usar en el presente documento. Sin embargo, en aspectos preferidos de la materia
50 objeto de la invención, los aceites esenciales adecuados se preparan a partir de material vegetal de una o más especies vegetales usando métodos de aislamiento bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los aceites esenciales contemplados incluyen aceite de geranio, aceite de bergamota, aceite de eucalipto, aceite de lavanda, aceite de camomila y/o aceite de melaleuca. Los aceites esenciales adecuados pueden prepararse por diversos protocolos y los protocolos contemplados incluyen la destilación al vapor, la maceración y la extracción del
55 disolvente de partes vegetales, y especialmente de las hojas y de los pétalos. Los aceites esenciales preparados de esta manera pueden refinarse adicionalmente para aumentar el contenido de un constituyente específico, o para reducir la concentración de uno o más constituyentes menos deseados.

Los aceites esenciales contemplados pueden tener junto con su efecto potenciador de la absorción uno o más
60 efectos adicionales. Por ejemplo, un aceite esencial que se prepara a partir de *Pelargonium graveolens* tiene propiedades analgésicas significativas, mientras que otros aceites esenciales carecen de tales características. Por otra parte, el presente inventor también descubrió que los aceites esenciales no analgésicos pueden aumentar el efecto analgésico (por ejemplo, efecto analgésico acelerado, mayor alivio del dolor, alivio prolongado del dolor y/o
65 sabrosidad mejorada) de los aceites esenciales de *Pelargonium graveolens*. Tales aceites esenciales potenciadores incluyen aceite de bergamota, aceite de eucalipto, aceite de lavanda, aceite de camomila y aceite de melaleuca.

De forma similar, en un aspecto menos preferido, el aceite esencial puede suplementarse con uno o más componentes y los componentes particularmente preferidos incluyen compuestos volátiles que se encuentran comúnmente en plantas (por ejemplo, terpenos y terpenoides, que pueden o pueden no ser sintéticos con N° de Referencia del Mandatario: 100673.0007PCT). De forma alternativa, deberá reconocerse también que una pluralidad de compuestos puede mezclarse para preparar un aceite esencial sintético que tenga una composición que sea similar (por ejemplo, con al menos un 30 % de constituyentes idénticos) a un aceite esencial preparado a partir de una planta. Por supuesto, debería reconocerse que los aceites esenciales adecuados pueden prepararse a partir de una fuente única, o puede ser una mezcla de al menos dos aceites esenciales que tengan una fuente distinta (por ejemplo, de una primera y una segunda planta, o de una planta y sintético). Además, debería reconocerse que numerosos aceites esenciales están disponibles en el mercado, y todos los aceites disponibles en el mercado se consideran adecuados para usar en el presente documento. De forma alternativa, en al menos algunas formulaciones hidrófobas tópicas, el aceite esencial debe reemplazarse por un terpeno aislado o por terpenoides.

Independientemente de la naturaleza particular de los aceites esenciales contemplados, se prefiere que el aceite esencial en las formulaciones tópicas esté presente en una concentración que sea eficaz para lograr la absorción sustancialmente completa de la formulación en una piel sin dejar un residuo graso. Para numerosas de las formulaciones contempladas, tal concentración está entre aproximadamente el 0,5 % en peso y aproximadamente el 5,0 % en peso, e incluso mayor (por ejemplo, entre aproximadamente el 5,0 % en peso y aproximadamente el 10 % en peso, o entre aproximadamente el 10 % en peso y aproximadamente el 15 % en peso o más). Por ejemplo, donde se sesea una absorción relativamente rápida (por ejemplo, formulación de barra labial anti-grietas), los aceites esenciales pueden estar presentes en una cantidad mayor del 5 % en peso.

Con respecto a los agentes farmacéuticamente activos contemplados, debería apreciarse que la naturaleza particular de tales agentes no se limita a la materia objeto de la invención, y numerosos agentes farmacéuticamente activos se consideran adecuados para usar en el presente documento. Por ejemplo, los agentes adecuados incluyen fármacos sintéticos y aislados tales como diversos analgésicos (por ejemplo, benzocaína, lidocaína, opiáceos, etc.), agentes antibacterianos (por ejemplo, antibióticos beta-lactámicos, antibióticos tipo tetraciclina, etc.), agentes anti-inflamatorios (por ejemplo, esteroides, AINE), agentes antifúngicos (por ejemplo, diversos azoles, naftina, etc.), agentes antivíricos (por ejemplo, RTI, NNRTI, análogos de nucleósidos, etc.), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, mercaptopurina, etc.), agentes anti-neoplásicos (por ejemplo, cis-platino, 5-FU, etc.), agentes citostáticos (por ejemplo, diversas rubicinas, bendamustina, etc.), reguladores e inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores competitivos, análogos del estado de transición, etc.), inmunomoduladores (por ejemplo, interferones, ribavirina, etc.), ácidos nucleicos (por ejemplo, ARNip, ADN o ARN víricos), polipéptidos (por ejemplo, factores recombinantes, enzimas, etc.), vitaminas (E, K o D) y todas las combinaciones razonables de los mismos.

De forma similar, los agentes farmacéuticamente activos contemplados pueden ser también de origen natural, y se preparan más preferentemente a partir de una planta o de un extracto vegetal. Los agentes activos especialmente contemplados incluyen aquellos que tienen una o más propiedades beneficiosas conocidas cuando se administran tópica o sistémicamente, y se prefieren particularmente extractos vegetales y preparaciones incluidos los extractos de polifenol de té verde (por ejemplo, polifenona E), los extractos de antioxidantes de diversas bayas (por ejemplo, extractos de arándanos, etc.), los extractos de fitoestrógenos de soja, los extractos anti-androgénicos (por ejemplo, extractos de palma enana americana) etc. Adicionalmente los agentes activos farmacéuticamente contemplados pueden proporcionar también un efecto protector o cosmético y más preferentemente incluyen absorbentes UV, tintes, agentes de blanqueado de la piel (por ejemplo, hidroquinona, ácido kójico, etc.), y así sucesivamente.

Por lo tanto, en algunas formulaciones tópicas ejemplares, se contempla que el agente farmacéuticamente activo muestre o produzca actividad catecolamina (por ejemplo, por la adición de catecolaminas y/o compuestos relacionados) y pueda aplicarse para mejorar el tono muscular de los músculos faciales y por lo tanto hacer que la cara parezca firme. Las catecolaminas ejemplares incluyen adrenalina, norepinefrina, dopamina y sus precursores, más preferentemente tirosina y fenilamina. De forma similar, las formulaciones contempladas pueden comprender adicionalmente un potenciador (por ejemplo, dimetilaminoetanol y otros co-factores tales como la vitamina B₆, el ácido pantoténico o el pantotenato cálcico), o un amortiguador (por ejemplo, la toxina botulínica) de la síntesis de neurotransmisor.

La cantidad de agentes farmacéuticamente activos en los tópicos contemplados pueden variar considerablemente y debería reconocerse que la cantidad particular de agentes farmacéuticamente activos predominantemente dependerá del agente deseado y del fin terapéutico. Sin embargo, se contempla generalmente que los agentes farmacéuticamente activos estén presentes en una cantidad de entre aproximadamente el 0,001 % en peso (e incluso menos) hasta un 50 % en peso (o más cuando sea apropiado). Por ejemplo, donde la formulación incluye un agente farmacéuticamente activo altamente activo (por ejemplo, la toxina botulínica), la concentración del agente puede estar entre un 0,001 % en peso y un 0,1 % en peso. En otro ejemplo, donde el agente farmacéuticamente activo comprende un filtro UV o un agente antineoplásico, la concentración del agente puede estar entre un 0,1 % en peso y un 5 % en peso. Por otro lado, donde el agente farmacéuticamente activo comprende un extracto vegetal (por ejemplo, polifenol), el agente farmacéuticamente activo puede estar presente en una cantidad de al menos un 2 % en peso, y más típicamente en una cantidad de entre un 2 % en peso y un 20 % en peso.

Mientras que se prefiere generalmente la adición de diversos agentes farmacéuticamente activos a las formulaciones hidrófobas tópicas contempladas, debería apreciarse también que los aceites esenciales en las concentraciones contempladas pueden tener un efecto terapéutico por derecho propio. Por lo tanto, la adición del agente farmacéuticamente activo es opcional en al menos alguna de las formulaciones contempladas.

5 Con respecto a la aplicación de las formulaciones contempladas a la piel, se contempla generalmente que todas las maneras conocidas de aplicación son adecuadas para usar en el presente documento, y por lo tanto incluye frotar/masajear manualmente la formulación en la piel, así como todas las aplicaciones conocidas en oclusión, etc. Dependiendo de la composición y del uso particulares, se debería reconocer además que la cantidad de
10 composición tópica puede variar sustancialmente. Por ejemplo, donde la composición tópica se aplica en los labios, las cantidades de 0,05 mg/cm² a 1,0 mg/cm² son adecuadas para la mayoría de las aplicaciones. Por otro lado, donde la composición tópica se aplica en un área de la piel con una absorbencia relativamente alta, las cantidades de 0,5 mg/cm² a 10 mg/cm² (e incluso más) se consideran apropiadas.

15 Además aún, debería apreciarse que en el caso de los compuestos que son inestables en formulaciones que contienen agua (por ejemplo, ácido ascórbico, polifenoles vegetales o precursores para neurotransmisores), las formulaciones hidrófobas contempladas no solamente proporcionan una vía alternativa para mantener tales compuestos inestables, sino que también permiten la rápida absorción del ungüento y el suministro completo de los
20 ingredientes activos en la piel.

De esta manera, los presentes inventores contemplan una formulación hidrófoba tópica que comprende un aceite esencial y un agente farmacéuticamente activo, donde el aceite esencial está presente a una concentración eficaz para lograr la absorción sustancialmente completa de la formulación en una piel sin dejar un residuo graso. Con respecto al aceite esencial, se prefiere típicamente que el aceite esencial tenga propiedades analgésicas (y se prepara preferentemente a partir de *Pelargonium graveolens*). Además los agentes farmacéuticamente activos especialmente preferidos incluyen un polifenol, y particularmente un polifenol de té verde (por ejemplo, polifenona E) en una concentración de al menos un 2 % en peso.

Debería reconocerse que donde el agente farmacéuticamente activo es propenso a la oxidación, debería añadirse un antioxidante y los antioxidantes especialmente preferidos incluyen el ácido ascórbico y los derivados del mismo. Los antioxidantes están preferentemente presentes en cantidades de sub-equimolares a equimolares, y más preferentemente en una cantidad que es al menos un 20 % de una cantidad equimolar del antioxidante. Debería apreciarse además que las cantidades estabilizantes de antioxidantes, y especialmente de ácido ascórbico y de los derivados del mismo pueden estabilizar también los polifenoles de té verde *in vivo*. De esta manera, las formulaciones preferidas incluyen aquellas en que el agente farmacéuticamente activo comprende un polifenol en una cantidad de al menos un 2 % en peso, donde el aceite esencial se prepara a partir de *Pelargonium graveolens*, y donde la formulación comprende adicionalmente un ácido ascórbico o un derivado del ácido ascórbico. Opcionalmente, tales formulaciones pueden incluir adicionalmente un segundo aceite esencial (por ejemplo, aceite de bergamota, aceite de eucalipto, aceite de lavanda, aceite de camomila y/o aceite de melaleuca).

En un aspecto especialmente preferido de la materia objeto de la invención, el presente inventor descubrió que las composiciones tópicas hidrófobas de acuerdo con la materia objeto de la invención pueden emplearse para retrasar la aparición o prevenir una erupción vírica en una piel (por ejemplo, precipitado por virus del herpes o virus de la viruela) cuando tales composiciones incluyen al menos uno de un extracto de té verde y un aceite esencial en una
45 concentración eficaz para retrasar la aparición o prevenir una erupción vírica en una piel. Típicamente, el aceite esencial en tales composiciones está presente en una concentración de al menos un 0,5 % en peso, donde el aceite esencial se prepara preferentemente a partir de *Pelargonium graveolens*. El extracto de té verde (preferentemente un extracto de polifenol, más preferentemente polifenona E) está típicamente presente en una concentración de entre el 2 % en peso y el 20 % en peso.

En aspectos todavía adicionalmente preferidos las composiciones tópicas hidrófobas contempladas pueden formularse también como barra labial o como bálsamo labial, y mostrar como tales formulaciones diversas propiedades deseables. Entre otras cosas, el presente inventor descubrió que tales formulaciones reducirán el agrietamiento de los labios, especialmente donde la formulación incluye un polifenol y un aceite esencial. Los aceites esenciales especialmente preferidos para las formulaciones de bálsamo labial y de barra labial contempladas incluyen aceite de geranio, aceite de bergamota, aceite de eucalipto, aceite de lavanda, aceite de camomila y aceite de melaleuca, que están típicamente presentes en una cantidad de entre el 0,5 % en peso y el 15 % en peso, mientras que el polifenol está preferentemente presente en una cantidad de entre el 2 % en peso y el 20 % en peso. Las frases "formulación de barra labial" y "formulación de bálsamo labial" se usan intercambiabilmente en el presente documento y se refieren a formulaciones que se aplican a un labio.

Además los resultados beneficiosos observados de tales formulaciones de barra labial y de bálsamo labial incluyen un aumento en el enrojecimiento persistente de un labio donde tales formulaciones se aplican al labio. Por lo tanto, el presente inventor contempla una formulación de barra labial o de bálsamo labial que incluye una combinación de un polifenol y de un aceite esencial, donde el polifenol y el aceite esencial están presentes en una cantidad eficaz para aumentar el enrojecimiento persistente de un labio. La frase "aumentar el enrojecimiento persistente de un

labio” como se usa en el presente documento significa que el enrojecimiento del labio puede observarse hasta al menos 2 horas, más típicamente al menos 3 horas y más típicamente al menos 4 horas después de la aplicación de la formulación. Debería reconocerse que tal enrojecimiento no está causado por la transferencia de pigmento aumentada al labio. Por el contrario, los presentes inventores contemplan (sin desear quedar ligados a teoría o hipótesis específicas) que la persistencia aumentada del enrojecimiento se debe a un aumento de la circulación sanguínea en el labio. Las cantidades suficientes del polifenol para el enrojecimiento persistente aumentado están entre el 2 % en peso y el 20 % en peso, mientras que el aceite esencial está preferentemente presente en una cantidad de entre el 0,5 % y el 15 % en peso.

10 **Experimentos**

El siguiente protocolo ejemplar para el suministro rápido de las composiciones lipófilas y sus usos se proporciona como guía para un experto en la materia. Sin embargo, debería reconocerse que pueden hacerse numerosas modificaciones sin alejarse del concepto de la invención presentado en el presente documento.

15 *Absorción rápida de la formulación ejemplar*

Condiciones de ensayo: Un ungüento que contiene un 50 % en peso de gelatina de petróleo, un 20 % en peso de cera de abejas, un 18 % en peso de lanolina y un 12 % en peso de extracto de té verde se mezcló y se mantuvo a 60 °C. Variando las cantidades de aceites esenciales, se añadió una mezcla de aceite de geranio (una parte), aceite de bergamota (una parte), aceite de árbol del té (una parte), aceite de lavanda (dos partes) y aceite de eucalipto (una parte) y la mezcla se vertió en tarros.

Para los experimentos de absorción, se pesaron 250 mg de cada ungüento y se frotaron con las puntas de los dedos en el interior del antebrazo. Se determinó el tiempo de frotación hasta que la piel se sintió seca y se midió el área sobre la que el ungüento se difundió. De forma interesante, se encontró que el área cubierta parecía ser inversamente proporcional a la cantidad de ungüento absorbida por unidad de área. Se realizaron experimentos similares en los labios, midiendo el tiempo para completar la absorción para un área fijada y los resultados fueron comparables. Obsérvese específicamente que la absorción medida se refiere a la composición lipófila entera, y no solamente a una porción (por ejemplo, ingrediente activo) de la misma.

ACEITES ESENCIALES (% en peso)	VELOCIDAD DE ABSORCIÓN	ÁREA
0 %	No se absorbe	Sigue difundiéndose
0,5 %	60 segundos	25 cm ² cada 250 mg
2,0 %	15 segundos	10 cm ² cada 250 mg
10,0 %	6 segundos	6 cm ² cada 250 mg

De esta manera, debería reconocerse que en las composiciones contempladas es la cantidad de los terpenos (por ejemplo, aceite esencial o mezcla de aceites) presentes en la composición lipófila la que determina la velocidad con que la composición se absorbe en la piel.

35 *Tratamiento de herpes labial usando una formulación ejemplar*

En un conjunto de tratamientos, a los voluntarios que padecían el desarrollo de herpes labiales y/o desarrollados (todos los pacientes se diagnosticaron previamente que estaban infectados con el virus *Herpes simplex*) se les aplicó tópicamente un bálsamo labial que comprendía un 10,5 % en peso de polifenoles de té (o Polifenon E al 12 %) y un 2 % en peso de una mezcla de aceites esenciales (reunión de aceite de geranio, aceites de lavanda, de árbol del té, de bergamota, de camomila y de eucalipto) en una base de un 50 % en peso de petrolato, un 15 % en peso de cera de abejas amarilla y un 10 % en peso de lanolina. Los regímenes de aplicación particulares son como se describe a continuación, y una cantidad de bálsamo aplicado a los labios era generalmente equivalente a las cantidades aplicadas con fines cosméticos (por ejemplo, las cantidades usadas generalmente para una barra labial).

Paciente A: Tiene un historial de un brote inducido por UV de herpes labiales graves durante varios años, que presenta típicamente como hormigueo prodrómico, enrojecimiento y endurecimiento de las áreas afectadas por los herpes labiales en desarrollo. El herpes labial erupciona como una gran úlcera en las 24 horas de los síntomas prodrómicos y duran hasta tres semanas, y más típicamente dos semanas para curarse completamente. Después de la aplicación tópica del bálsamo labial dos veces al día, las erupciones, el agrietamiento y la quemadura solar de los labios se previnieron completamente después de una alta exposición UV durante un viaje de esquí. Esta experiencia se repitió en tres viajes de esquí sucesivos, sin desarrollo de herpes labial (cinco viajes de esquí previos sin bálsamo labial dieron como resultado herpes labiales en cada uno de los cinco viajes previamente). Extraordinariamente, después de la aplicación irregular del bálsamo labial durante otra exposición UV, se previno la erupción de herpes labiales después de la aplicación del bálsamo labial inmediatamente después de los síntomas prodrómicos.

Paciente B: 40 años de edad con un historial de herpes labiales cinco veces al año cubriendo un cuarto de un labio durante la mayoría de su vida adulta. El uso del bálsamo labial redujo la incidencia por debajo de dos al año. El paciente B se aplicó el bálsamo labial en los primeros síntomas prodrómicos y después dos veces al día hasta que los síntomas prodrómicos desaparecieron. El bálsamo labial también se aplicó después de la erupción para tratar el área afectada con el herpes labial. El paciente B informó que los herpes labiales que erupcionaron eran más pequeños y se localizaban más en la piel facial en el margen del labio. Adicionalmente, los herpes labiales parecían curarse significativamente más rápido.

Paciente C: 9 años de edad con un historial de herpes frecuentes que duran aproximadamente 10-12 días. La aplicación del bálsamo labial a la primera señal de un brote acortó la duración de las lesiones a aproximadamente cuatro días. Los herpes labiales eran significativamente más pequeños en tamaño y menos rojizos.

De esta manera, se han desvelado las realizaciones y las aplicaciones específicas de las composiciones para la piel lipófilas de rápida absorción. Sin embargo, debería ser evidente para los expertos en la materia que muchas más modificaciones además de aquellas ya descritas son posibles sin salir de los conceptos de la invención del presente documento. Además, al interpretar tanto la memoria descriptiva como las reivindicaciones, todos los términos deberían interpretarse de la manera más amplia posible coherente con el contexto. En particular, las frases "comprende" y "que comprende" deberían interpretarse como que se refieren a elementos, componentes o etapas de forma no exclusiva, indicando que los elementos, los componentes o las etapas a las que se hace referencia pueden estar presentes o utilizarse o combinarse con otros elementos, componentes o etapas a las que no se ha hecho referencia expresamente.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación hidrófoba que comprende un aceite esencial y un agente farmacéuticamente activo, donde el aceite esencial está presente en una concentración mayor del 0,5 % en peso, donde el agente farmacéuticamente activo incluye un polifenol, donde la formulación incluye menos del 10 % en peso de agua y donde el aceite esencial está presente en una concentración eficaz para lograr la absorción sustancialmente completa de la formulación en una piel sin dejar un residuo graso.
2. La formulación tópica de la reivindicación 1, donde el aceite esencial tiene propiedades analgésicas.
3. La formulación tópica de la reivindicación 2, donde el aceite esencial se prepara a partir de *Pelargonium graveolens*.
4. La formulación tópica de la reivindicación 3, donde el polifenol está presente en una concentración de al menos el 2 % en peso.
5. La formulación tópica de la reivindicación 4 que comprende adicionalmente ácido ascórbico o un derivado del ácido ascórbico en una cantidad que es al menos el 20 % de una cantidad equimolar del polifenol.
6. La formulación tópica de la reivindicación 2 que comprende adicionalmente un segundo aceite esencial, donde el segundo aceite esencial potencia un efecto analgésico de la formulación, y donde el segundo aceite esencial no tiene efecto analgésico.
7. La formulación tópica de la reivindicación 6, donde la potenciación del efecto analgésico se selecciona del grupo que consiste en un efecto analgésico acelerado, un mayor alivio del dolor, un alivio prolongado del dolor y/o una sabrosidad mejorada de la formulación.
8. La formulación tópica de la reivindicación 6, donde el segundo aceite esencial se selecciona del grupo que consiste en un aceite de bergamota, un aceite de eucalipto, un aceite de lavanda, un aceite de camomila y un aceite de melaleuca.
9. La formulación tópica de la reivindicación 1, donde el agente farmacéuticamente activo comprende un polifenol en una cantidad de al menos un 2 % en peso, donde el aceite esencial se prepara a partir de *Pelargonium graveolens*, y donde la formulación comprende adicionalmente un ácido ascórbico o un derivado del ácido ascórbico.
10. La formulación tópica de la reivindicación 9 que comprende adicionalmente un segundo aceite esencial seleccionado del grupo que consiste en un aceite de bergamota, un aceite de eucalipto, un aceite de lavanda, un aceite de camomila y un aceite de melaleuca.
11. La formulación tópica de una cualquiera de la reivindicación 1 o de la reivindicación 9 para su uso en la reducción o prevención de una erupción vírica en la piel en un labio.
12. La formulación tópica de la reivindicación 11 donde la erupción vírica de la piel se precipita por un virus del herpes o un virus de la viruela.
13. El uso de un aceite esencial en una cantidad mayor del 0,5 % en peso para la preparación de una formulación hidrófoba tópica que comprende un agente farmacéutico para lograr la absorción sustancialmente completa de la formulación en una piel sin dejar un residuo graso, y donde la formulación incluye menos del 10 % en peso de agua.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el agente farmacéutico comprende un polifenol.
15. Una formulación de barra labial hidrófoba que comprende un polifenol y al menos un aceite esencial para usar reduciendo el agrietamiento de un labio, donde el aceite esencial está presente en una concentración de al menos un 0,5 % en peso y donde la formulación incluye menos del 10 % en peso de agua.
16. La formulación de barra labial de la reivindicación 15 donde el al menos un aceite esencial se selecciona de un grupo que consiste en un aceite de geranio, un aceite de bergamota, un aceite de eucalipto, un aceite de lavanda, un aceite de camomila y un aceite de melaleuca.
17. La formulación de barra labial de la reivindicación 16 donde el polifenol está presente en una cantidad de entre el 2 % en peso y el 20 % en peso, y donde el aceite esencial está presente en una cantidad de entre un 0,5 % en peso y un 15 % en peso.
18. Una formulación de barra labial hidrófoba que comprende una combinación de un polifenol y de un aceite esencial, para su uso en el aumento del enrojecimiento persistente de un labio, donde el aceite esencial está presente en una concentración de al menos un 0,5 % en peso, y donde la formulación incluye menos del 10 % en

peso de agua.

5 19. La formulación de barra labial de la reivindicación 18 donde el aceite esencial se selecciona de un grupo que consiste en un aceite de geranio, un aceite de bergamota, un aceite de eucalipto, un aceite de lavanda, un aceite de camomila y un aceite de melaleuca.

20. La formulación de barra labial de la reivindicación 19 donde el polifenol comprende polifenona E.

10 21. La formulación de barra labial de la reivindicación 20 donde el polifenol está presente en una cantidad de entre el 2 % en peso y el 20 % en peso y donde el aceite esencial está presente en una cantidad de entre el 0,5 % en peso y el 15 % en peso.

15 22. Una composición hidrófoba tópica que comprende al menos uno de un extracto de té verde y de un aceite esencial, donde el al menos uno del extracto de té verde está presente en una concentración entre un 2 % en peso y un 20 % en peso y el aceite esencial está presente en una concentración de al menos un 0,5 % en peso, donde el extracto de té verde comprende un polifenol y donde la composición incluye menos del 10 % en peso de agua.

20 23. La composición tópica de la reivindicación 22, donde el aceite esencial se prepara a partir de *Pelargonium graveolens*.

24. La composición tópica de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 23 para su uso en el retraso en la aparición o en la prevención de una erupción vírica en una piel.