

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 933**

51 Int. Cl.:

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61K 8/14** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 8/04** (2006.01)

**B01J 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2006 E 11169258 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2364693**

54 Título: **Sistema de gel polifásico libre de agua**

30 Prioridad:

**04.08.2005 DE 102005037844**

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

**29.05.2015**

73 Titular/es:

**INTENDIS GMBH (100.0%)  
Lilienthalstrasse 4  
12529 Schönefeld, DE**

72 Inventor/es:

**FRANKE, PATRICK**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 536 933 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

Sistema de gel polifásico libre de agua

La presente invención se refiere a una composición que puede aplicarse por vía tópica en forma de un sistema de gel polifásico libre de agua.

- 5 En el estado de la técnica se conocen las más diversas composiciones que pueden aplicarse por vía tópica. Dos representantes de estos sistemas que pueden aplicarse por vía dérmica son cremas y pomadas.

Las cremas son emulsiones que comprenden una fase dispersada y un agentes de dispersión. En este sentido se diferencia esencialmente emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua, dependiendo del tipo de emulsionantes que se utilicen. En cualquier caso se trata sin embargo de sistemas que contienen agua.

- 10 Muchos usuarios de cremas sienten como especialmente ventajosa su fácil extensibilidad y el hecho de que las cremas no dejen sobre la piel una sensación pegajosa y grasa.

Una desventaja de las cremas es sin embargo, que tienen sólo una pequeña oclusión. Mediante la oclusión se consigue una hidratación de la capa córnea de la piel y la capa córnea puede absorber de tres a cinco veces su peso en agua y en este estado se vuelve más permeable.

- 15 Además la aplicación de cremas como vehículo de sustancias activas es limitada, dado que el agua presente obligatoriamente en lociones restringe intensamente o incluso descarta la integración de componentes sensibles a la hidrólisis.

- 20 Las pomadas por el contrario son habitualmente formas farmacéuticas semisólidas a base de material graso, que son adecuadas para la aplicación externa. Un tipo de pomada son pomadas de hidrocarburo libres de agua (pomadas grasas), que contienen hidrocarburos lineales o ramificados con longitudes de cadena de  $C_{16}$  a  $C_{30}$  así como también pueden incluir alcanos cíclicos. Una formulación típica contiene hidrocarburos líquidos (aceites minerales y parafinas líquidas) mezclados con hidrocarburos con cadenas de alquilo más largas (longitud de cadena media aproximadamente de 35 a 50 átomos de carbono, habitualmente n- y iso-parafinas) con altos puntos de fusión, por ejemplo vaselinas, parafinas duras y ceras.

- 25 En el caso de estas composiciones libres de agua es ventajoso que presenten una alta oclusión sobre la piel.

Es desventajoso sin embargo, que las pomadas grasas, en la mayoría de los casos son muy pegajosas y grasas y por este motivo provocan en muchos usuarios una sensación desagradable. Así mismo presentan una escasa extensibilidad sobre la piel.

- 30 Además, la aplicabilidad de estas pomadas libres de agua como sistema de liberación para sustancias que van a administrarse por vía tópica es limitada, porque muchas sustancias activas tienen una solubilidad relativamente escasa en una pomada de hidrocarburo. De esta manera es posible la incorporación de estas sustancias en estos sistemas que pueden aplicarse por vía tópica sólo de manera limitada y con frecuencia no es posible en una concentración efectiva.

- 35 Hasta una medida determinada, puede aumentarse el volumen de disolvente que se encuentra disponible de una sustancia activa en la pomada de hidrocarburo mediante el procesamiento de las bases de pomada con solventes, que son miscibles con hidrocarburos, tal como por ejemplo miristato de isopropilo. De este modo se aumenta no obstante sólo la solubilidad de sustancias activas en la pomada grasa, que son solubles en disolventes miscibles con hidrocarburos.

- 40 Para incorporar también sustancias activas en las pomadas de hidrocarburos descritas anteriormente, que no son solubles o son solubles sólo de manera limitada en los disolventes miscibles con hidrocarburos, se incorporaron disolventes en pomadas de hidrocarburo, que no son miscibles con hidrocarburos. No obstante hasta el momento sólo pudieron incorporarse hasta el 5 % de estos disolventes en las pomadas grasas clásicas. La preparación se vuelve de lo contrario inestable (sinéresis), es decir tiene lugar una "exudación" de los disolventes.

- 45 Un aspecto esencial adicional, que determina la calidad de una composición que puede aplicarse por vía tópica, es que provoque una alta cantidad de penetración de constituyentes cosméticos, de cuidado y/o terapéuticos contenidos en la piel.

- 50 Se conoce que puede aumentarse la penetración mediante el uso de promotores de la penetración (potenciadores). De este modo, sustancias, que solvatan los componentes polares de los lípidos de la piel, por ejemplo agua, dimetilsulfóxido (DMSO) y etanol, actúan de manera que se promueve la penetración mediante el aumento resultante del volumen de las capas lipídicas de la piel tanto para sustancias activas hidrófilas como lipófilas. Las sustancias, que interaccionan con los componentes no polares de los lípidos de la piel, pueden influir en la microfluidéz de las membranas y, en ello, mejorar igualmente la penetración. Entre ellas figuran miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y ácido oleico. Alcoholes superiores, tal como propilenglicol, glicerol y sorbitol pueden almacenarse directamente en las capas de agua entre las membranas dobles lipídicas y mejorar en este

caso la solubilidad de muchas sustancias activas, lo que aumenta con frecuencia así mismo la penetración.

A este respecto son posibles muchas influencias distintas del vehículo sobre el estrato córneo, que puede repercutir sobre la penetración de una sustancia activa sobre la piel. En la mayoría de los casos se produce una aceleración de la penetración, que se explica principalmente mediante los siguientes mecanismos: con la mayor frecuencia aparece una interacción del vehículo con los lípidos intercelulares en el estrato córneo, que puede llevar o bien a una fluidificación lipídica o incluso a una separación de algunas fracciones lipídicas a partir del estrato córneo. Las interacciones con los lípidos son posibles, en función de la propiedad del vehículo, con los grupos de cabeza polares y/o con los ésteres de ácido graso lipófilos de los lípidos. Además, la penetración de mayores cantidades de vehículo en la barrera lleva a un efecto de cosolvente. Una condición es que los constituyentes del vehículo puedan penetrar en la piel y a este respecto introducir consigo las sustancias activas.

Además de la penetración de vehículos ha de tenerse en cuenta también la hidratación intensificada del estrato córneo en condiciones oclusivas y tal como se describió anteriormente, las pomadas de hidrocarburo conocidas en el estado de la técnica muestran una fuerte oclusión. La aceleración de la penetración se lleva a cabo en todos los casos mediante un aumento del coeficiente de difusión de la sustancia activa en el estrato córneo y/o mediante un aumento de la concentración de saturación de la sustancia activa en la barrera.

Si una sustancia activa tiene sólo una pequeña tendencia a pasar desde la composición que puede aplicarse por vía tópica a la piel, la composición debe modificarse de modo que, no obstante, se consiga una disponibilidad dérmica óptima.

Por este motivo, es objetivo de la presente invención proporcionar una composición que puede aplicarse por vía tópica, que tenga las propiedades de oclusión ventajosas de una pomada grasa, que muestre propiedades de aplicación similares a una crema o también loción, y que pueda funcionar adicionalmente como vehículo con alta capacidad de penetración para una pluralidad de sustancias activas, también sensibles a la hidrólisis. Los inventores designan el sistema de acuerdo con la invención con el acrónimo "EDRS" o "sistema EDR", como abreviatura para "Entrapped Drug Reservoir Systems".

De acuerdo con la invención el objetivo se consigue mediante la provisión de un sistema de gel polifásico libre de agua que se compone de matriz lipídica exterior y una fase interior gelificada por medio de polímero, que puede obtenerse mediante

- a) fusión de la fase lipídica con la formación de una fase lipídica líquida,
- b) mezclado y homogeneización de polímeros o mezclas de polímeros hinchables con la formación de una fase polimérica que va a dispersarse,
- c) reunión de la fase polimérica con la fase lipídica líquida y homogeneización de las fases y
- d) agitación en frío de la mezcla de fases hasta la formación de una estructura mixta de tipo gel, sólida del sistema total (EDRS).

De acuerdo con la invención se prefiere un sistema, en el que la fase lipídica contiene lípidos compatibles con la piel.

Se prefiere especialmente que los lípidos se seleccionen de petrolato, parafina, cera microcristalina, escualeno, octanoato de cetilestearilo, oleato de etilo, tricaprilato/caprato de glicerilo, miristato de miristilo, dicaprato de propilenglicol, ésteres cetílicos, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, mono-, di- y triglicéridos, glicéridos etoxilados, ésteres de polietilenglicol, ésteres de sorbitano, grasa dura, por ejemplo Novata™, adipato de dibutilo, linoleato de etilo, propilenglicol Isoceteth-3 acetato (Crodamole), cocoato de etilhexilo, estearato de isocetilo, oleato de oleílo (Cetiol™), palmitatos de cetilo, palmitato de cetilo (Cutina CP™), alcohol cetílico, alcohol oleílico, alcohol estearílico, dicaprilil éter, ácido oleico, ceras, tal como cera de yoyoba y cera de abeja, colesterolos, polietilenglicoles, lanolina, alcoholes de lanolina, aceites de silicona y mezclas de los mismos

Se prefiere así mismo un sistema de acuerdo con la invención, en el que en el caso de los polímeros se trate de derivados de celulosa, polímeros de acrilato y derivados de los mismos o mezcla de los mismos.

Se prefiere especialmente también que en el caso de los derivados de celulosa se trate de hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y derivados de las mismas o mezcla de las mismas.

En particular se prefiere también que en el caso de los polímeros de acrilato se trate de polímeros de acrilato reticulados.

Se prefiere también un sistema, en el que los polímeros o mezclas de polímeros hinchables se hinchan por medio de agentes de hinchamiento que contienen grupos OH.

A este respecto se prefiere que los agentes de hinchamiento sean alcoholes alifáticos monohidroxilados a trihidroxilados con una longitud de cadena de hasta 5 átomos de carbono o mezclas de los mismos.

Se prefiere muy especialmente también que los alcoholes alifáticos monohidroxilados se seleccionen de etanol, n-propanol e isopropanol o mezcla de los mismos.

Además de acuerdo con la invención se prefiere que los polioles se seleccionen de glicerol, propilenglicol y 1,2-pentanodiol o mezcla de los mismos.

- 5 Se prefiere también que el agente de hinchamiento comprenda además diésteres de ácido carbónico o mezclas de diésteres de ácido carbónico.

En este sentido se prefiere especialmente que los diésteres de ácido carbónico se seleccionen del grupo carbonato de etileno, carbonato de propileno y homólogos adicionales de carbonato de etileno y mezclas de los mismos.

- 10 Además se prefiere que el agente de hinchamiento comprenda además dietilenglicolmonoetil éter, glicéridos de ácido caprilcáprico polioxilados, dimetilisorbida y/o disolventes farmacéuticamente compatibles adicionales o mezclas de los mismos.

Se prefiere muy especialmente un sistema de acuerdo con la invención, en el que la fase lipídica y/o la fase polimérica contengan constituyentes activos.

Se prefiere también que la fase lipídica y la fase polimérica contengan distintos constituyentes activos.

- 15 Se prefiere especialmente que los constituyentes activos se seleccionen de sustancias para el cuidado de la piel, sustancias de coloración de la piel, protectores UV, sustancias farmacéuticamente activas o mezclas de los mismos.

Constituyentes activos preferidos se seleccionan por ejemplo de polidocanol, taninos sintéticos, antisépticos, tal como clorhexidina y triclosán, antibióticos, tal como ácido fusídico, eritromicina, tetraciclinas, clindamicina, antibióticos peptídicos, antimicóticos, tal como derivados de imidazol, terbenafina, ciclopirox, ácido salicílico, piritona de zinc, corticosteroides tópicos, tal como por ejemplo metilprednisolonaceponato, clobetasol, mometasonfuorato, macrólidos tópicos, tal como tacrolímús y pimecrolímús, oligonucleótidos para la terapia génica, tal como ARNip y ribozimas, antihistamínicos, inmunosupresores, tal como ciclosporina, azatioprina y micofenolato mofetilo, antralinas, tal como cignolina y ditranol, análogos de vitamina D3, tal como calcipotriol, retinoides tópicos, urea, ácido láctico, éster de ácido fumárico, ácido azelaico, hidroquinona, peróxido de benzoílo, antiflogísticos no esteroideos, hormonas sexuales, tal como estrógenos y andrógenos, citostáticos, protectores UV, tal como derivados de estilbena, maquillaje (camuflaje), extractos vegetales, tal como extracto de té verde, extracto de Centella asiatica, extracto de corteza de sauce, extracto de abedul, extracto de té verde, aceite de árbol de té, extracto de hojas de olivo, extracto de Aloe vera, extracto de caléndula, extracto de flor de la pasión, extracto de Hamamelis, extracto de manzanilla, aceite de árbol de té, extracto de hoja de uva de oso y extracto de regaliz, por ejemplo como ácido glicirretínico 18  $\beta$  (combinación de Zn), ácidos de frutas, tal como  $\alpha$ -hidroxiácidos,  $\beta$ -hidroxiácidos y polihidroxiácidos (PHA), ácido málico, ácido malónico, ácido cítrico, o mezclas de los mismos. La lista de los principios activos que pueden usarse no es concluyente. Naturalmente, pueden incorporarse también otros principios activos en el sistema acuerdo con la invención.

- 20 Se prefiere especialmente que el constituyente activo se introduzca junto con un agente de solubilización.

- 35 Un sistema de acuerdo con la invención preferido comprende además uno o varios aditivos útiles para composiciones que pueden aplicarse por vía tópica.

Un objetivo adicional de la presente invención es un procedimiento para la producción de un sistema de gel polifásico libre de agua que se compone de matriz lipídica exterior y una fase interior gelificada por medio de polímero, en el que

- 40 a) se funde la fase lipídica con la formación de una fase lipídica líquida,  
 b) se mezclan y homogeneizan polímeros o mezclas de polímeros hinchables con la formación de una fase polimérica que va a dispersarse,  
 c) se reúne la fase polimérica con la fase lipídica líquida y se homogeneizan las fases y  
 45 d) la mezcla de fases se agita en frío hasta la formación de una estructura mixta de tipo gel, sólida del sistema.

Se prefiere un procedimiento, en el que se añade a la fase polimérica, a la fase lipídica o ambas fases un principio activo.

- 50 Sorprendentemente se descubrió que las composiciones de acuerdo con la invención tienen propiedades ventajosas pronunciadas. Presentan una oclusión comparable con una pomada grasa y tienen adicionalmente las propiedades de aplicación positivas de una crema, tal como sensación en la piel agradable para el usuario y fácil extensibilidad sobre la piel.

Además se ha mostrado que las composiciones de acuerdo con la invención son especialmente adecuadas como vehículo que va a aplicarse por vía tópica para las más diversas clases de sustancias.

- 5 Las composiciones de acuerdo con la invención permiten la incorporación de las más diversas clases de sustancias en cantidades efectivas. La sustancia activa puede alojarse o bien en la matriz lipídica exterior o bien en la fase dispersada gelificada, que proporciona un depósito de disolución. Y además pueden estar contenidas diferentes sustancias activas en una composición de acuerdo con la invención, introduciéndose conjuntamente en una fase, o distribuyéndose en las dos fases del sistema.
- Y también la penetración de las sustancias cosméticas, de cuidado y/o terapéuticas contenidas en la composición de acuerdo con la invención en la piel, ha resultado ser marcadamente ventajosa.
- Estas propiedades sorprendentes de las composiciones de acuerdo con la invención resultan evidentes porque se forma un sistema de gel polifásico estable.
- 10 La ventaja de una compartimentación de este tipo en forma de una fase lipídica coherente y una fase dispersada, gelificada incluida en la misma, que forma un depósito, se ha mostrado por ejemplo porque la composición de acuerdo con la invención es adecuada, entre otras cosas, excelentemente como vehículo de disolución para sustancias activas hidrófobas, que son poco solubles o prácticamente insolubles en hidrocarburos en concentraciones efectivas o, debido a su sensibilidad a la hidrólisis, no deben entrar en contacto con agua (por
- 15 ejemplo TIMS (por ejemplo tacrolímús, pimecrolímús, ascrolímús), corticoides y hormonas, antibióticos). Esto se comprobó por medio de una dermatitis de contacto inducida en ratones.
- En este sentido es ventajoso en particular que la composición de acuerdo con la invención permita la incorporación estable de disolventes no acuosos tal como por ejemplo carbonato de propileno, propilenglicol, glicerol en el sistema hasta concentraciones del 30 % y la absorción de etanol y otros alcoholes de cadena corta hasta el 25 %.
- 20 Con ello sustancias activas proporcionan un depósito de disolvente esencialmente mayor, en comparación con sistemas que pueden aplicarse por vía tópica conocidos en el estado de la técnica con propiedades de aplicación comparables.
- Es decir, una ventaja esencial de la composición de gel polifásica de acuerdo con la invención se basa en este sentido en la solubilización efectiva de sustancias activas poco solubles, que no es posible en la mayoría de los
- 25 casos en pomadas de hidrocarburo clásicas en concentraciones efectivas.
- Y se ha mostrado también que las propiedades especiales del sistema de acuerdo con la invención mejoran la alimentación dérmica de sustancias activas, que sólo muestran una baja tendencia, a penetrar en la piel a partir de una composición, con el uso de solubilizadores o mezclas de disolventes en comparación con sistemas conocidos en el estado de la técnica.
- 30 No obstante, de acuerdo con el estado de la técnica conocido, el uso solubilizadores o mezclas de disolventes, que aumentan la solubilidad de saturación de una sustancia activa en la formulación, está limitado en las cremas y pomadas de hidrocarburo conocidas en el estado de la técnica, porque de ellos sólo pueden incorporarse cantidades limitadas de reforzadores de la penetración en los sistemas, sin que se reduzca drásticamente la estabilidad del sistema.
- 35 Esta propiedad se observó en particular cuando el solubilizador y la sustancia activa se introdujeron en la fase interna del sistema, que se encuentra como compartimento discreto en la composición de acuerdo con la invención.
- En el caso del sistema de acuerdo con la invención se genera por el contrario un compartimento de disolvente propio. En él se encuentran reforzadores de la penetración y principio activo en altas concentraciones y estrecha proximidad espacial, lo que lleva a una mejor solubilidad del principio activo en sí en el sistema y en consecuencia
- 40 también a una mejor penetración a través de la piel.
- Se parte de que de esta manera disminuye la caída de concentración de la sustancia activa, mediante lo cual aumenta la velocidad de penetración. Con ello se consigue en el sistema de acuerdo con la invención mediante la adición de los mejoradores de la penetración, una concentración elevada de principio activo en capas de piel más profundas, dado que estas sustancias, por su parte, se difunden al interior de la piel y reducen la función de barrera
- 45 de la córnea.
- El aumento de la penetración es posible mediante la elección del tipo y la cantidad del disolvente, en función de los principios activo activos y la elección de la concentración y del lugar de la carga del sistema.
- Es decir, en los sistemas de acuerdo con la invención se dan ambos aspectos esenciales de la mejora de la penetración de sustancias activas en la piel, efecto de oclusión y refuerzo de la penetración mediante disolventes compatibles comunes para la piel, que transportan las sustancias activas incorporadas a la piel.
- 50 En el sentido de esta invención, un sistema de gel polifásico designa un sistema, que está formado por dos y más fases.
- En el contexto de la presente invención la expresión "sustancia activa" se refiere a una sustancia, que ejerce el efecto cosmético, de cuidado y/o terapéutico deseado sobre la piel directamente o en conjunto en el organismo del

usuario.

De acuerdo con la invención la expresión "concentración efectiva" se refiere a la concentración que es necesaria para provocar el efecto cosmético, de cuidado y/o terapéutico deseado.

5 El uso de la expresión "efecto cosmético" en comparación con "efecto de cuidado" provocará que las composiciones de acuerdo con la invención no pueden mejorar sólo fisiológicamente el estado de la piel, sino también en el sector de la cosmética decorativa. A modo de ejemplo para ello, además de la cubrición decorativa de la piel como maquillaje, también la cubrición de puntos de la piel tal como marcas de nacimiento, cicatrices y trastornos cutáneos, tal como aparecen con frecuencia como consecuencia de enfermedades, tal como por ejemplo el SIDA, como el denominado "camuflaje".

10 Libre de agua, en el sentido de la presente invención significa que puede estar contenido hasta el 1 % de agua en la composición. Los disolventes libres de agua, pueden contener de acuerdo con la invención hasta el 5 % de agua. De este modo, se muestra por ejemplo que etanol puede estar contenido para el uso de acuerdo con la invención hasta el 4,5 % de agua (azeótropo).

15 Los polímeros hinchables por medio de grupos OH pueden seleccionarse de polímeros de acrilato o mezclas de los mismos. A modo de ejemplo se mencionan en este caso algunos productos de la empresa Noveon Inc.:

Carbopol 934 NF, Carbopol 934P NF, Carbopol 940 NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 71G NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 1342 NF, Carbopol 5984 EP, Pemulen TR-1 NF, Pemulen TR-2 NF, Noveon AA-1 USP, Noveon CA-1 USP y Noveon CA-2 USP.

20 En el contexto de la presente invención, la expresión alcoholes de cadena corta, se refiere a alcoholes alifáticos monohidroxilados a trihidroxilados con hasta cinco átomos de carbono.

Todas las etapas de procedimiento para la producción de las composiciones de acuerdo con la invención pueden tener lugar mediante técnicas que son conocidas para un experto medio. De este modo, el mezclado y la homogeneización de los constituyentes en la etapa b) puede tener lugar para la generación de la fase polimérica dispersada mediante sistemas de agitación y homogeneizadores habituales.

25 El ajuste de la viscosidad de la fase polimérica generada puede tener lugar mediante por ejemplo calentamiento.

Además de los constituyentes ya expuestos, la composición de acuerdo con la invención puede comprender además uno o varios aditivos útiles para una composición que puede aplicarse por vía tópica. Estos aditivos pueden seleccionarse por ejemplo de colorantes, sustancias aromáticas, agentes conservantes y agentes promotores de la absorción.

30 A continuación se exponen ejemplos de realización de la invención y se presentan resultados de ensayo, que muestran las propiedades y ventajas de las composiciones de acuerdo con la invención, también en comparación con sistemas que pueden aplicarse por vía tópica convencionales.

Por medio de las Figuras 1 a 5 se explican los resultados experimentales.

Muestran:

35 la Figura 1 resultados de un estudio de aplicación sobre piel humana (valor de medición: sensación en la piel general) de acuerdo con el Ejemplo 7

la Figura 2 resultados de un estudio de aplicación sobre piel humana (valor de medición: efecto en lesiones) de acuerdo con el Ejemplo 7

40 la Figura 3 resultados de un estudio de aplicación sobre piel humana (valor de medición: efecto total) de acuerdo con el Ejemplo 7

la Figura 4 resultados de una dermatitis de contacto inducida en ratones (valor de medición: peso de la oreja) de acuerdo con el Ejemplo 8

la Figura 5 resultados de una dermatitis de contacto inducida en ratones (valor de medición: peroxidasa) de acuerdo con el Ejemplo 8

45 Los siguientes ejemplos explican la invención sin embargo sin limitarla. Se reivindica expresamente que efectos ventajosos sólo pueden exponerse en los siguientes ejemplos para la ilustración, sin desear exponer una lista concluyente.

### **Ejemplos 1 a 5**

50 La siguiente tabla 1 muestra formulaciones a modo de ejemplo (hasta 100 g) para el sistema de gel polifásico libre de agua de acuerdo con la invención a base de formulaciones lipídicas semisólidas con mezclas de carbonato de

propileno y propilenglicol o etanol semisólidas. La Tabla 1 muestra composiciones de acuerdo con la invención por medio de los Ejemplos 1 a 5. La primera columna reproduce los constituyentes usados en la producción. La segunda columna indica los valores, en cuyas cantidades (en % en peso) pueden encontrarse los constituyentes respectivos en la formulación acabada. Las columnas tres a siete representan las formulaciones seleccionadas (datos de cantidad en cada caso en % en peso). En los Ejemplos 3 y 4 (columnas cinco y seis), las composiciones de acuerdo con la invención contienen ascolimús como sustancia activa.

Por lo tanto, la Tabla 1 muestra que las cantidades de los constituyentes individuales pueden variarse en amplios límites, para obtener la composición de acuerdo con la invención con las propiedades ventajosas.

Por lo tanto, para el experto es posible sin más determinar, con ayuda de algunos ensayos, una formulación que lleve a disolución también principios activos muy pocos solubles en la composición de acuerdo con la invención, para garantizar su aplicación sobre o a través de la piel. Como ejemplo de un principio activo, que casi no puede aplicarse por vía tópica con preparaciones tópicas de acuerdo con el estado de la técnica, está representado en los Ejemplos 3 y 4. El macrólido tópico ascolimús se ha introducido en este caso en una concentración (hasta el 1,0 % en peso) en una composición de acuerdo con la invención.

Tabla 1

Constituyente	Límites	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Ascolimús (principio activo)	0 -1,0	-	-	1,0	0,1	-
Copolímero carbómero (Pemulen TR-1/TR-2)	0,1 -0,6	0,45	0,3	0,15	0,15	0,40
Carbómero (Carbopol 980)	0 -0,3	0,17	-	-	-	0,17
Hidroxipropilcelulosa (Klucel HF)	0 -0,4	0,12	-	-	-	-
Hidroxietilmetilcelulosa (Tilopur MH 1000)	0 -0,4	-	0,15	-	-	-
Carbonato de propileno	5,0 -15,0	14,75	9,775	5,0	5,0	-
Etanol al 96%	0 -20	-	-	-	-	19,0
Propilenglicol	5,0 -15,0	14,75	9,775	5,0	5,0	-
Diisopropilamina	0 -0,1	0,075	0,024	-	-	0,05
Vaselina blanca	40,0 -80,0	47,685	57,976	65,85	66,75	59,95
Aceite de parafina, espeso	0 -10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Ciclometicona	0 -10,0	3,0	-	-	-	3,0
Cera de abeja (Cera Alba)	0 -5,0	2,0	5,0	5,0	5,0	2,0
Parafina dura	0 -7,0	7,0	7,0	5,0	5,0	7,0
Cera microcristalina	0 -5,0	-	-	3,0	3,0	-

### Ejemplo 6

#### Tecnología de producción general para un EDRS

El esquema 1 representado a continuación muestra la tecnología de producción general para el sistema EDRS de acuerdo con la invención. Los principios activos que pueden incorporarse en el sistema, según el fin deseado, o bien en la fase lipídica o bien en la fase polimérica, o también en ambas fases. También las temperaturas, a las que tienen lugar las etapas de producción individuales, pueden ejercer una influencia. Los lípidos tienen que fundirse casi siempre, mientras que la fase polimérica es ya suficientemente líquida en condiciones especiales de la composición, de modo que puede suprimirse un licuado adicional, por ejemplo mediante calentamiento. En el caso de la reunión de las fases, puede influirse entonces en la distribución del tamaño de vesícula de manera deseada. En el caso del enfriamiento posterior de las mezclas se inmovilizan las vesículas con la formación de gel. Las etapas de producción individuales son corrientes para el experto, un farmacéutico. Modificar los parámetros correspondientes, para obtener el EDRS óptimo, es por lo tanto posible y corriente sin más para el experto. El esquema de producción indicado en este caso no ha de entenderse como limitación. Variaciones de procedimiento habituales se considera que pertenecen al entorno de la invención.

### Ejemplo 7

#### Estudio de aplicación sobre piel humana

A continuación se describe un ensayo para la compatibilidad de la composición de acuerdo con la invención en comparación con dos formulaciones de acuerdo con el estado de la técnica. Se usaron las composiciones para el tratamiento tópico de dermatitis atópica a lo largo del periodo de tiempo de una semana en una lesión diana individual. Se llevó a cabo la serie de ensayos como ensayo cruzado, de dos periodos, de único centro, doble ciego, aleatorizado.

18 personas sometidas a ensayo (mujeres y hombres, tipo caucásico de 19 a 41 de edad con al menos dos lesiones

de 4 cm<sup>2</sup> tamaño) participaron en el estudio hasta el final; no tuvo lugar una distribución estadística. Las personas sometidas a ensayo obtuvieron en el plazo de dos semanas sucesivas dos tratamientos diferentes en, cada caso, lesiones distintas. Únicamente las lesiones individuales se suprimieron por personas sometidas a ensayo individuales.

5 Aplicación encontrada en tres preparaciones:

Vehículo A: pomada grasa (estado de la técnica)

Vehículo B: sistema de gel polifásico libre de agua de acuerdo con la invención (EDRS)

Vehículo C: preparación de agua en aceite (estado de la técnica)

Valores de medición:

- 10 1. Las personas sometidas a ensayo valorarán la sensación en la piel inclusive la aparición de picazón en un cuestionario, en el que el intervalo de valoración era de 0 a 100.
2. Las personas sometidas a ensayo indicarán la impresión global de los tratamientos respectivos.
- 15 3. Se recogieron comentarios de las personas sometidas a ensayo de cualquier tipo, expresados de forma espontánea o a demanda (todo lo que desagradó a la persona sometida a ensayo, cualquier sensación percibida; irritaciones cutáneas, granos/erupciones, calentamiento de la piel, sensación de frío, picor, hormigueo, ardor, picazón, tensión de la piel, dolor, etc.).
4. Se llevó a cabo por un médico la evaluación de la gravedad global de las lesiones (valoración de las lesiones objetivo por el médico: se evaluaron gravedad del eritema, edema/pápulas, rezumado/formación de costras, excoriación, liquenificación y valoró en una escala de 4 puntos).
- 20 5. Se midieron o redactaron fotodocumentación, informe de acontecimientos negativos, tensión arterial, frecuencia cardiaca.

Resultados:

25 Para 1. Los resultados están representados en mm en la Figura 1. En el eje x está representado el valor medio (barra) y la desviación estándar (raya). Las personas sometidas a ensayo se encuestaron en cuanto a los siguientes parámetros: impresión global (GE), penetración en la piel (EH), pegajosidad (KL), pinguosidad (FE), picazón durante el tratamiento (JB), picazón durante la aplicación (JA), sequedad de la piel (HT), humedad (FT), olor (GR). Se hace evidente que la composición de acuerdo con la invención (vehículo B) en la mayoría de los casos es comparable con la formulación de agua en aceite (vehículo C), que se percibe en general como especialmente agradable sobre la piel. Es especialmente notable que la picazón, tanto

30 directamente durante la aplicación, como también en el transcurso del tratamiento, se valoró como significativamente menor, en comparación con los otros vehículos A y C.

Para 2. Siete personas sometidas a ensayo prefirieron en conjunto el vehículo C, cinco personas sometidas a ensayo prefirieron el vehículo A e igualmente cinco personas sometidas a ensayo prefirieron el vehículo B (EDRS de acuerdo con la invención).

35 Para 3. Por las personas sometidas a ensayo no se emitió ningún comentario espontáneo. A demanda se concentraron los comentarios de las personas sometidas a ensayo en tres campos, concretamente la irritación cutánea, granos/erupciones y picazón. En las Figuras 2a a 2c están representados gráficamente los resultados para los parámetros irritación cutánea (Figura 2a), granos/erupciones (Figura 2b) y picazón (Figura 2c). El marco de evaluación comprende una escala (eje y) de 0 a 12 y tienen en cuenta la intensidad de la sensación (0 - 3) y su duración (1 - 4). En el eje x están representados en cada caso dos barras para el

40 vehículo A (A), vehículo B (B) y vehículo C (C), indicando la columna izquierda respectiva la sensación antes del tratamiento y la columna derecha respectiva la sensación después del tratamiento con el vehículo respectivo. Se muestra que el EDRS de acuerdo con la invención (vehículo B) conseguía en todos los casos los resultados significativamente mejores. En este sentido es especialmente claro el efecto de tratamiento en

45 irritaciones cutáneas y en la picazón.

Para 4. La evaluación de la gravedad global de las lesiones está representada en la Figura 3. En el eje x están representadas en cada caso dos barras para el vehículo A (A), vehículo B (B) y vehículo C (C). Las columnas izquierdas en cada caso de los pares de columnas muestran la gravedad del tratamiento respectivo. Las columnas derechas en cada caso indican la gravedad de las lesiones después del tratamiento con el vehículo correspondiente. Se muestra claramente que el vehículo B (EDRS de acuerdo con la

50 invención) mostraba el efecto significativamente mejor.

Para 5. Durante el estudio se informó de tres acontecimientos negativos:



Persona sometida a ensayo 1: bronquitis, no está relacionada con el tratamiento en el transcurso del estudio

Persona sometida a ensayo 2: urticaria de baja intensidad, tal como alejada de las lesiones, en la persona sometida a ensayo ya observada anteriormente

5 Persona sometida a ensayo 8: exacerbación de la dermatitis atópica en la lesión tratada, presumiblemente debido al vehículo C.

10 En resumen se establece que la formulación de agua en aceite clásica se prefiere en general por las personas sometidas a ensayo. No obstante el EDRS de acuerdo con la invención (vehículo B) presenta en particular en el caso de las propiedades terapéuticamente importantes, tal como picazón, irritaciones cutáneas y en el efecto total, ventajas considerables con respecto a las formulaciones del estado de la técnica.

### **Ejemplo 8**

#### **Dermatitis de contacto inducida por DBFB en ratones**

15 Para determinar la efectividad y la biodisponibilidad de principios activos en función de la forma farmacéutica tópica usada se puede servir de distintos modelos. Un modelo farmacológico adecuado representa en el marco de la terapia anti-inflamatoria en la piel lo representa el modelo "dermatitis de contacto irritante" "*Irritant contact dermatitis* (ICD)".

20 En este sentido se imitan los componentes inflamatorios de eccemas. Este aspecto inflamatorio desempeña un papel así mismo en la dermatitis de contacto alérgica y la dermatitis atópica con la participación de células T propias de la piel específicas de alérgenos. Por lo tanto, puede recurrirse a un modelo de dependiente de células T de dermatitis de contacto alérgica (en reacción sobre dinitrofluorobenceno, DNFB).

25 Dermatitis de contacto alérgica aguda y crónica (ACD) están caracterizadas por un perfil de citocinas dominado por tipo 1. Por este motivo se usó el modelo de ACD inducido por dinitrofluorobenceno (DNFB), para evaluar *in vivo* la actividad de principio activo "ascrolimús" (inmunomodulador tópico). Tras la sensibilización por medio de DNFB se generaron mediante aplicación posterior con el mismo alérgeno de contacto así como se provocó una infiltración cutánea de células T alérgicas y granulocitos.

30 Los ratones (NMRI) se sensibilizaron con DNFB al 0,5% en el día 0 y el día 1. En el día 5 se trataron de nuevo los ratones DNFB al 0,3%. Los productos de ensayo con el principio activo ascrolimús se co-aplicaron por vía tópica en tres concentraciones distintas (0,1, 0,3, 1,0%) en una pomada grasa estándar así como con el EDRS de acuerdo con la invención. Después de 24 h se sacrificaron los animales, para el peso de la oreja, actividad elastasa y peroxidasa de homogeneizados de oreja como parámetros para edemas e infiltración de granulocitos. Cada experimento se repitió dos veces.

35 Los resultados de la medición del peso de la oreja como medida de la formación de edema muestran para pomadas de EDRS-verum, en función de la concentración, una reducción clara de los efectos inflamatorios inducidos con respecto a la pomada estándar. En este caso, con una concentración igual al 1% de ascrolimús no se muestra ninguna reducción significativa del peso de la oreja (eje y = delta peso de la oreja en mg [mg]) en comparación con el placebo (Figura 4).

40 La actividad peroxidasa como medida de la infiltración de granulocitos (Figura 5) mostró (eje y = delta peroxidasa en unidades por ml [U/ml]) así mismo significativamente una inhibición dependiente de la concentración, cuando se aplicó ascrolimús en un sistema de EDRS. Por el contrario, con la pomada grasa estándar no pudo medirse ningún efecto significativo. Únicamente el patrón interno (glucocorticoide) mostró también una inhibición de la formación de edema así como la infiltración de granulocitos.

Leyendas de las Figuras 4 y 5:

Vehículo A = pomada grasa estándar (placebo)

Vehículo B = EDRS (placebo)

45 0,1, 0,3, 1,0% en vehículo A o B = concentraciones de ascrolimús en el vehículo

Neribas = base (placebo); Patrón interno Nerisona = pomada grasa estándar con diflucortolonpivalato (glucocorticoide); patrón interno

50 Pudo mostrarse a modo de ejemplo que los sistemas de acuerdo con la invención (EDRS) son suficientemente estables y presentan una alta tolerabilidad. En función de las propiedades físico-químicas así como de la potencia de fármacos, pueden variarse la mezcla de disolventes en tipo y cantidad en el sistema de hidrocarburo dentro de límites determinados.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de gel polifásico libre de agua que se compone de matriz lipídica exterior y una fase interior gelificada por medio de polímero, que puede obtenerse mediante
  - a) fusión de la fase lipídica con la formación de una fase lipídica líquida,
  - b) mezclado y homogeneización de polímeros o mezclas de polímeros hinchables con la formación de una fase polimérica que va a dispersarse,
  - c) reunión de la fase polimérica con la fase lipídica líquida y homogeneización de las fases y
  - d) agitación en frío de la mezcla de fases hasta la formación de una estructura mixta de tipo gel y sólida del sistema total.
2. Sistema de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la fase lipídica contiene lípidos compatibles con la piel.
3. Sistema de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** los lípidos se seleccionan de petrolato, parafina, cera microcristalina, escualeno, octanoato de cetilestearilo, oleato de etilo, tricaprilato/caprato de glicerilo (pero no 2 compuestos), miristato de miristilo, dicaprato de propilenglicol, ésteres cetílicos, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, mono-, di- y triglicéridos, glicéridos etoxilados, ésteres de polietilenglicol, ésteres de sorbitano, grasa dura, grasa dura (Novata <sup>TM</sup>), adipato de dibutilo, linoleato de etilo, propilenglicol Isoceteth-3 acetato (Crodamole), cocoato de etilhexilo, estearato de isocetilo, oleato de oleilo (Cetiol <sup>TM</sup>), palmitato de cetilo, palmitato de cetilo (Cutina CP<sup>TM</sup>), alcohol cetílico, alcohol oleílico, alcohol estearílico, dicaprilil éter, ácido oleico, ceras, cera de yoyoba, cera de abeja, colesterolos, polietilenglicoles, lanolina, alcoholes de lanolina, aceites de silicona y mezclas de los mismos.
4. Sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** en el caso de los polímeros se trata de derivados de celulosa, polímeros de acrilato y derivados de los mismos o mezcla de los mismos.
5. Sistema de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** en el caso de los derivados de celulosa se trata de hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y derivados de las mismas o mezcla de las mismas.
6. Sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** en el caso de los polímeros de acrilato se trata de polímeros de acrilato reticulados.
7. Sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** los polímeros o mezclas de polímeros hinchables se hinchan por medio de agentes de hinchamiento que contienen grupos OH.
8. Sistema de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** los agentes de hinchamiento son alcoholes alifáticos monohidroxilados a trihidroxilados con una longitud de cadena de hasta 5 átomos de carbono o mezclas de los mismos.
9. Sistema de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** los alcoholes alifáticos monohidroxilados se seleccionan de etanol, n-propanol e isopropanol o mezcla de los mismos.
10. Sistema de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** los polioles se seleccionan de glicerol, propilenglicol y 1,2-pentanodiol o mezcla de los mismos.
11. Sistema de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** el agente de hinchamiento comprende además diésteres de ácido carbónico o mezclas de diésteres de ácido carbónico.
12. Sistema de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** los diésteres de ácido carbónico se seleccionan del grupo de carbonato de etileno, carbonato de propileno y homólogos adicionales de carbonato de etileno y mezclas de los mismos.
13. Sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 12, **caracterizado por que** el agente de hinchamiento comprende además dietilenglicolmonoetil éter, glicéridos de ácido caprilcáprico polioxilados, dimetilisorbida y/o disolventes farmacéuticamente compatibles adicionales o mezclas de los mismos.
14. Sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la fase lipídica y/o la fase polimérica contienen además constituyentes activos.
15. Sistema de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado por que** la fase lipídica y la fase polimérica contienen distintos constituyentes activos.
16. Sistema de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15, **caracterizado por que** los constituyentes activos se seleccionan de sustancias para el cuidado de la piel, sustancias de coloración de la piel, protectores UV, sustancias farmacéuticamente activas o mezclas de los mismos.

17. Sistema de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado por que** los constituyentes activos se seleccionan de polidocanol, taninos sintéticos, antisépticos, clorhexidina, triclosán, antibióticos, ácido fusídico, eritromicina, tetraciclinas, clindamicina, antibióticos peptídicos, antimicóticos, derivados de imidazol, terbenafina, ciclopirox, ácido salicílico, piritiona de zinc, corticosteroides tópicos, metil-prednisolonaceponato, clobetasol, mometasonfuorato, macrólidos tópicos, ascrolimús, tacrolimús, pimecrolimús, oligonucleótidos para la terapia génica, ARNip, ribozimas, antihistamínicos, inmunosupresores, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetilo, antralinas, cignolina, ditranol, análogos de vitamina D3, calcipotriol, retinoides tópicos, urea, ácido láctico, éster de ácido fumárico, ácido azelaico, hidroquinona, peróxido de benzoílo, antiflogísticos no esteroideos, hormonas sexuales, estrógenos, andrógenos, citostáticos, protectores UV, derivados de estilbena, extractos vegetales tales como extracto de té verde, extracto de Centella asiatica, extracto de corteza de sauce, extracto de abedul, aceite de árbol del té, extracto de hojas de olivo, extracto de Aloe vera, extracto de caléndula, extracto de flor de la pasión, extracto de Hamamelis, extracto de manzanilla, extracto de hoja de uva de oso y extracto de regaliz, ácido glicirretínico 18  $\beta$  (combinación de Zn), ácidos de frutas tal como  $\alpha$ -hidroxiácidos,  $\beta$ -hidroxiácidos, polihidroxiácidos o mezclas de los mismos.
18. Sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 17, **caracterizado por que** el constituyente activo se introduce junto con un agente de solubilización.
19. Sistema de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el sistema comprende además uno o varios aditivos útiles para composiciones que pueden aplicarse por vía tópica.
20. Procedimiento para la producción de un sistema de gel polifásico libre de agua que se compone de matriz lipídica exterior y una fase interior gelificada por medio de polímero, en el que
- a) se funde la fase lipídica con la formación de una fase lipídica líquida,
  - b) se mezclan y homogeneizan polímeros o mezclas de polímeros hinchables con la formación de una fase polimérica que va a dispersarse,
  - c) se reúne la fase polimérica con la fase lipídica líquida y se homogeneizan las fases y
  - d) se agita en frío la mezcla de fases hasta la formación de una estructura mixta de tipo gel y sólida del sistema.
21. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, **caracterizado por que** se añade a la fase polimérica, a la fase lipídica o a ambas fases un principio activo.

Figura 1

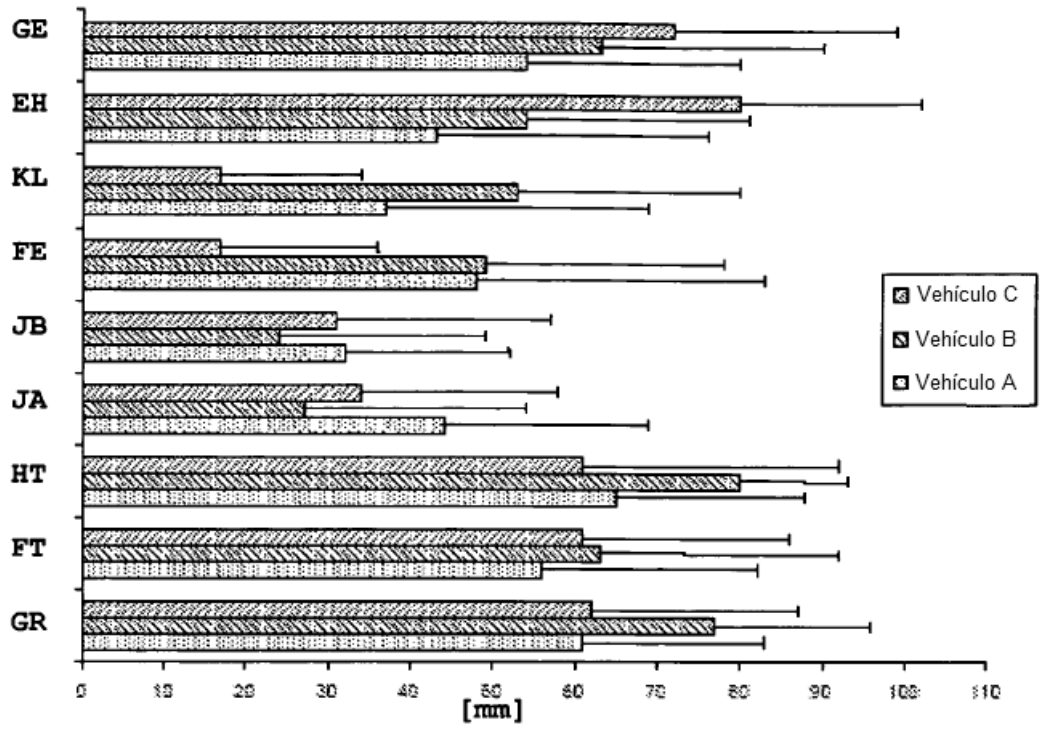


Figura 2a

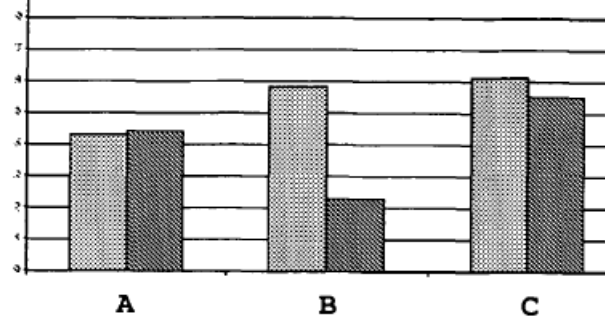


Figura 2b

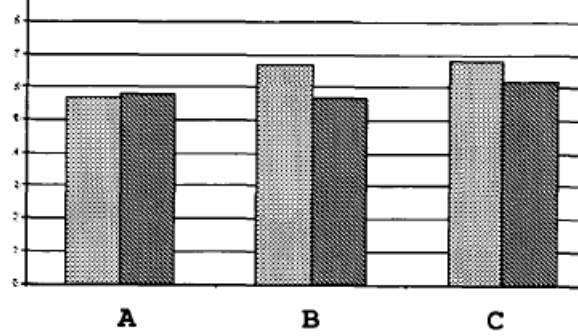
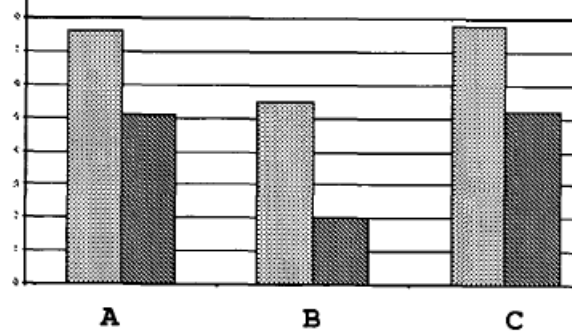


Figura 2c



**Figura 3**

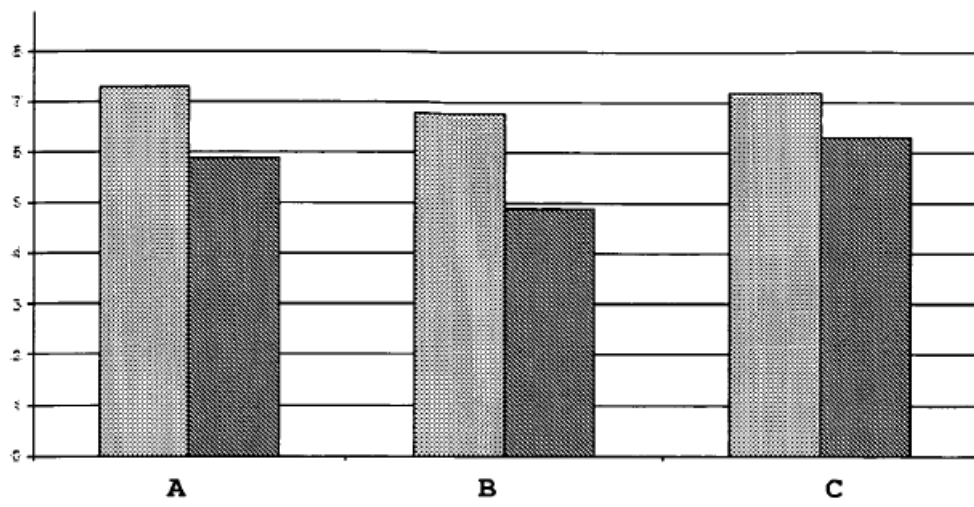


Figura 4

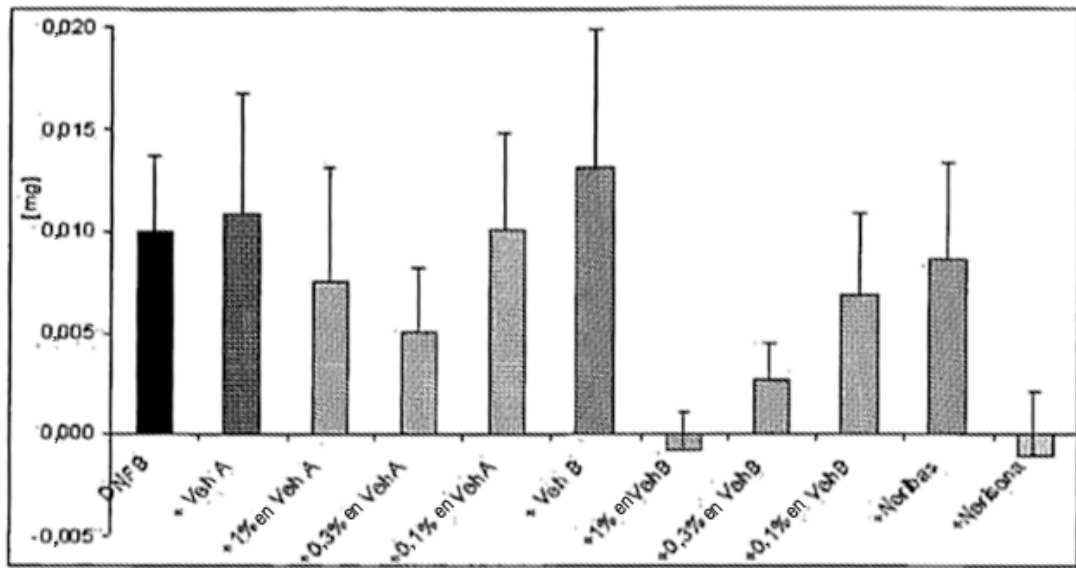
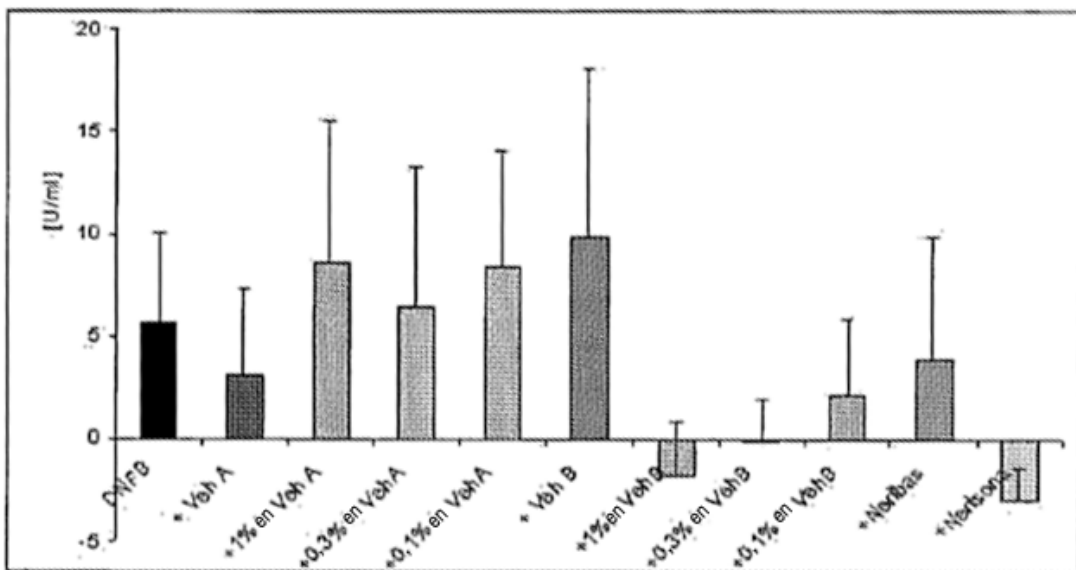


Figura 5



Esquema 1

