

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 553**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/34** (2006.01)  
**A61Q 5/02** (2006.01)  
**A61K 8/63** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 31/56** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2004 E 04765608 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 1660029**

54 Título: **Uso de pentilenglicol como solvente para hidrocortisona o derivados de la misma**

30 Prioridad:

**22.08.2003 US 646300**

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

**09.06.2015**

73 Titular/es:

**L'OREAL (100.0%)  
14, RUE ROYALE  
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**HANSENNE, ISABELLE;  
FARES, HANI;  
CORNELL, MARC y  
FOLTIS, PETER**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 537 553 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

Uso de pentilenglicol como solvente para hidrocortisona o derivados de la misma

## 5 Antecedentes de la invención

[0001] La hidrocortisona se usa en muchas preparaciones tópicas como tratamiento para el alivio temporal de picazón asociada a irritación cutánea menor, inflamación y erupciones debidas a eczema, picaduras de insecto, hiedra venenosa, roble venenoso, zumaque venenoso, jabones, detergentes, cosméticos, dermatitis seborreica, psoriasis y picazón en áreas genitales y anales del cuerpo. La hidrocortisona ha limitado la solubilidad en el agua. Por consiguiente, es necesario añadir cosolventes, surfactantes, y/o agentes complejantes para obtener una solución acuosa de hidrocortisona en la concentración suficiente para ser terapéuticamente eficaz.

[0002] El documento WO03/011244 divulga un aumento en la solubilidad de dehidroepiandrosterona (DHEA) en el agua por el uso de dipropilenglicol.

[0003] La patente US 2,880,130 divulga el uso de polioxietileno(20)sorbitanmonooleato (Tween 80®) en cantidades del 2-25 por ciento del vehículo para obtener soluciones acuosas claras que contienen hasta el 0,2% de hidrocortisona. La patente US 4,289,764 describe formulaciones que contienen 0,025 a 0,4% de hidrocortisona en una solución acuosa del 15-50% propilenglicol que está acidificado a pH 2,7-3,3 con un ácido orgánico no-tóxico tal como el ácido cítrico. La patente US 4,305,936 proporciona para una formulación líquida clara de hidrocortisona al 0,005-2,5% que contiene 1-4% en peso de un gliceril éster de ácidos grasos con 6-22 átomos de carbono, 1-3% en peso de la hidrocortisona de un surfactante de betaína, y 10-50% de un alcohol cosolvente, preferiblemente etanol. La patente US 4,778,060 describe una solución acuosa de hidrocortisona al 0,5% para su uso como ducha y para impregnar toallitas de limpieza. La solución también contiene triglicéridos caprílicos/cápricos (5-20%), estearato de sorbitano (2-4%), Polisorbato 60® (1-3%), conservantes y ácido cítrico.

[0004] La patente US 4,383,992 divulga una solución acuosa de un complejo de inclusión de betaciclodextrina e hidrocortisona de cadena lineal y revela que el complejo de inclusión debe disociarse antes de que la hidrocortisona sea fisiológicamente activa. La patente US 5,229,370 divulga una solución acuosa en un complejo de inclusión compuesto por una betaciclodextrina e hidrocortisona ramificadas. La patente US 4,853,379 muestra composiciones de hidrocortisona que contienen una mezcla de solventes que son un alcohol alifático, propilenglicol y cloruro de dimetil-coco-benzilamonio. La patente US 4,971,789 muestra varios poliéteres iónicos como solubilizantes para fármacos tales como la hidrocortisona. La patente US 5,190,936 muestra composiciones que contienen hidrocortisona y una fase lipídica de vesículas lipídicas anfífilas no iónicas. El documento GB 2,131,693 muestra composiciones de hidrocortisona que contienen una mezcla de solvente de (i) una caprolactama y (ii) cloruro de 2-isoestearil-1-hidroxietil-1-benzilimidazol o un poliglicerol de alquilfenol. El documento WO 96/20712 muestra soluciones acuosas de hidrocortisona libre de alcoholes inferiores que contienen dioctil sulfosuccinato sódico en mezclas de glicerina, propilenglicol y polietilenglicol.

## 40 Resumen de la invención

[0005] Un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de pentilenglicol como solvente para la hidrocortisona o derivados de la misma seleccionados de entre 21-acetato de hidrocortisona, 21-benzadac de hidrocortisona, 21-ciclopentil-propionato de hidrocortisona, 21-hemisuccinato de hidrocortisona, 21-acetato 17-propionato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona y 17-butilato 21-propionato de hidrocortisona, en una composición cosmética o dermatológica para uso tópico, donde la composición comprende al menos un solvente diferente del pentilenglicol.

[0006] La presente invención describe una composición cosmética o dermatológica para uso tópico, que comprende una hormona esteroidea o agente antiinflamatorio, y un solvente para la hormona o agente antiinflamatorio que comprende pentilenglicol.

[0007] Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica para uso tópico, que comprende al menos hidrocortisona o derivados de la misma seleccionados de entre 21-acetato de hidrocortisona, 21-benzadac de hidrocortisona, 21-ciclopentil-propionato de hidrocortisona, 21-hemisuccinato de hidrocortisona, 21-acetato 17-propionato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona y 17-butilato 21-propionato de hidrocortisona, pentilenglicol como solvente de dicho corticoesteroide y al menos un solvente diferente del pentilenglicol, la cantidad de dicha hidrocortisona o derivados de la misma se encuentra entre el 0,5% y el 12% en peso de dicha composición.

[0008] La presente invención describe un método de formulación de una hormona esteroidea o agente antiinflamatorio para su uso en una composición cosmética o dermatológica, que comprende la mezcla de la hormona esteroidea o agente antiinflamatorio y pentilenglicol.

[0009] Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un método de formulación de hidrocortisona o

derivados de la misma seleccionados de entre 21-acetato de hidrocortisona, 21-benzadac de hidrocortisona, 21-ciclopentil-propionato de hidrocortisona, 21-hemisuccinato de hidrocortisona, 21-acetato 17-propionato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona y 17-butilato 21-propionato de hidrocortisona, para su uso en una composición cosmética o dermatológica, que comprende la mezcla de dicha hidrocortisona o derivados de la misma y un solvente para la hidrocortisona o derivados de la misma que comprende pentilenglicol y al menos otro solvente diferente del pentilenglicol, la cantidad de dicha hidrocortisona o derivados de la misma se encuentra entre el 0,5% y el 12% en peso de dicha composición.

[0010] La presente invención describe un método de tratamiento de la piel o cuero cabelludo, que comprende la aplicación a la piel o cuero cabelludo de una composición que comprende hidrocortisona o derivados de la misma seleccionados de entre 21-acetato de hidrocortisona, 21-benzadac de hidrocortisona, 21-ciclopentil-propionato de hidrocortisona, 21-hemisuccinato de hidrocortisona, 21-acetato 17-propionato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona y 17-butilato 21-propionato de hidrocortisona y pentilenglicol.

[0011] Las composiciones de la presente invención se pueden formular de muchas maneras, por ejemplo, como un gel, emulsión, ungüento, champú o loción. Se pueden aplicar a la piel o cuero cabelludo con fines cosméticos o dermatológicos por ejemplo, para afecciones susceptibles de ser tratadas con la hormona esteroidea o agentes antiinflamatorios.

[0012] Los solicitantes han descubierto que la hidrocortisona y los derivados indicados anteriormente, son más solubles en pentilenglicol que otros polioles y sus homólogos tales como el glicerol, propilenglicol, butilenglicol y hexilenglicol. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden contener menos solvente total en comparación con los productos actuales. Las composiciones de la presente invención ofrecen así más atractivo estético. Debido a que las hormonas esteroideas y agentes antiinflamatorios deben encontrarse en solución para permear la piel, las composiciones también pueden ofrecer mayor eficacia desde el punto de vista de la administración.

#### Breve descripción del dibujo

[0013] La Figura 1 es un gráfico que compara la liberación acumulativa de hidrocortisona de varios productos comerciales y una forma de realización de la presente invención, en función del tiempo.

#### Descripción detallada

[0014] La hormona esteroidea o agente antiinflamatorio esteroideo (denominado colectivamente en este caso como "agentes activos") solubles en pentilenglicol (y más solubles en pentilenglicol que en agua) y que se pueden administrar por vía transdérmica se describen en la presente invención. Las hormonas esteroideas tienen usos postmenopáusicos, anabólicos, anticonceptivos y antiinflamatorios. Ejemplos de representante incluyen testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA). Ejemplos de agentes antiinflamatorios esteroideos incluyen fluoracetónido, fluorocortisona, diacetato de difluorona, acetónido de fluorandrenolona, betametasona y sus otros ésteres, cloroprednisona, desonida, diclorisona, metilprednisolona, acetato de cortisona y ciclopentilpropionato de hidrocortisona.

[0015] Los agentes activos descritos para su uso en la presente invención son corticosteroides. Estos son derivados hormonales que se pueden preparar sintéticamente o extraer del córtex de las glándulas suprarrenales, y que contienen un sistema anular de ciclopentanofenantreno. Son particularmente útiles en el tratamiento de determinadas enfermedades cutáneas, tales como el eczema de contacto o dermatitis atópica. Los corticosteroides incluyen betametasona, dipronionato de betametasona, fosfato de betametasona, valerato de betametasona, cortisona, dexametasona, fluorocortisona, fluocinonida, desonida de fluocinonida, fluocinolona, acetonida de fluocinolona, fluocortolona, hidrocortisona y sus derivados (por ejemplo, ésteres de los mismos tales como 17-valerato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona y 21-acetato de hidrocortisona), metilprednisolona, prednisolona, 21-fosfato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetato de triamcinolona y acetonida de triamcinolona. Agentes activos más preferidos son hidrocortisona y derivados (por ejemplo ésteres por ejemplo, mono y diésteres, tales como 21-acetato de hidrocortisona; 21-benzadac de hidrocortisona; 21-ciclopentilpropionato de hidrocortisona; 21-hemisuccinato de hidrocortisona; 21-acetato 17-propionato de hidrocortisona; 17-butilato de hidrocortisona; 17-valerato de hidrocortisona; y 17-butilato 21-propionato de hidrocortisona).

[0016] El agente activo descrito en la invención está presente en las composiciones en cantidades terapéuticamente eficaces. En general, el agente activo estará presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20% en peso. La cantidad de hidrocortisona (o derivados de la misma) en las composiciones según la presente invención no es generalmente mayor de aproximadamente el 12% (por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12% por peso). Preferiblemente, la hidrocortisona o derivados de la misma están presentes en las composiciones de la presente invención en una cantidad entre el 0,01 y 5% en peso, y más particularmente entre 0,5 y 4%, basado en el peso total de la composición. Estas cantidades son eficaces para tratar afecciones para las que la hidrocortisona y sus sales y ésteres son indicados, por ejemplo, eczema, dermatitis atópica, eritrodermia psoriática o eczematosa, lesiones pruriginosas, lupus eritematoso crónico, psoriasis de parche

y parapsoriasis, cicatriz hipertrófica, y eritema radioterápico o solar. La frecuencia y la cantidad de uso de las composiciones de la presente invención dependerán de numerosos factores, incluyendo la afección a tratar y su gravedad. Por ejemplo, la aplicación de composiciones que contienen hidrocortisona o derivados de la misma para tratar una de las condiciones anteriormente descritas requiere normalmente una aplicación de la composición de la presente invención al área afectada de la piel, por término medio, dos veces al día, opcionalmente con un acción masajeante para facilitar su penetración en la piel.

[0017] El pentilenglicol está típicamente presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% en peso de la composición. La cantidad de pentilenglicol usada en la composición varía dependiendo de la cantidad del agente activo y si es el único solvente usado. Por ejemplo, los solicitantes han descubierto que la solubilidad de la hidrocortisona en pentilenglicol es de aproximadamente 6%, que como se muestra en los ejemplos a continuación, es superior a la solubilidad de la hidrocortisona o un derivado de la misma según la invención en otros glicoles. Así, en formas de realización donde el pentilenglicol es el único solvente, y la hidrocortisona (o un derivado de la misma según la invención) está presente, el pentilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente 16-17 veces la cantidad de hidrocortisona o derivado de la misma según la invención. Según la invención, otros solventes (o "co-solventes") diferentes del pentilenglicol, solventes particularmente no volátiles, están presentes en la composición. Estos solventes incluyen ésteres, polioles, tales como glicerina, propilenglicol, butilenglicol y hexilenglicol, polilenglicoles, polipropilenglicoles, y las mezclas de los mismos. Los solventes adicionales pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso de la composición. En formas de realización preferidas, el pentilenglicol está presente en cantidades de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, y otros solventes están presentes en cantidades de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 70% del peso total de la composición. Debido a la mayor solubilidad de los agentes activos descritos en la invención, en el pentilenglicol las cantidades de los demás solventes es significativamente inferior por ejemplo, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 95% menos, que si el pentilenglicol no estuviera presente. Las cantidades relativamente altas de glicoles son indeseables desde diferentes puntos de vista, especialmente en cuanto a atractivo estético y pegajosidad. En cambio, las composiciones de la presente invención son estéticamente más aceptables y tienen menos pegajosidad.

[0018] Las composiciones según la presente invención se pueden proporcionar de varias formas, principalmente en forma de emulsiones (por ejemplo, cremas), geles, lociones y champús. También pueden encontrarse en la forma anhidra por ejemplo, en forma de ungüento, gel o pomada. Se prefieren emulsiones y geles. Las composiciones de la presente invención diferentes de aquellas en la forma anhidra tienen una fase acuosa y un aceite o fase grasa. Cuando la composición según la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa generalmente varía de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 80% en peso y preferiblemente de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50% en peso, basado en el peso total de la composición. Los aceites, ceras, emulsionantes y co-emulsionantes que están presentes típicamente en la composición se pueden seleccionar de aquellos usados en cosmética y dermatología de forma convencional.

[0019] La fase grasa o fase oleosa contiene normalmente al menos un aceite. Los ejemplos incluyen aceites basados en hidrocarburos de origen animal, tal como perhidroescualeno; aceites basados en hidrocarburo de origen vegetal, tales como triglicéridos líquidos de ácidos grasos que contienen de 4 a 10 átomos de carbono, por ejemplo triglicéridos de ácido heptanoico u octanoico o alternativamente, por ejemplo, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de calabaza verde, aceite de semillas de uva, aceite de sésamo, aceite de avellana, aceite de albaricoque, aceite de macadamia, aceite de arara, aceite de girasol, aceite de ricino, aceite de aguacate, triglicéridos de ácido caprílico/cáprico, aceite de jojoba o aceite de manteca de karité; ésteres sintéticos y éteres sintéticos, especialmente de ácidos grasos, por ejemplo aceites de fórmulas  $R^6COOR^7$  y  $R^6OR^7$ , donde  $R^6$  representa un residuo de ácido graso que contiene de 8 a 29 átomos de carbono, y  $R^7$  representa una cadena ramificada o lineal basada en hidrocarburo que contiene de 3 a 30 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, aceite de purcellin, isononanoato de isononilo, miristato de isopropilo, palmitato de 2-etilhexilo, estearato de 2-octil-dodecilo, erucato de 2-octildodecilo o isostearato de isoestearil; ésteres hidroxilados tales como lactato de isoestearilo, hidroxistearato de octilo, hidroxistearato de octildodecilo, malato de diisoestearilo, citrato de triisocetilo y heptanoatos, octanoatos y decanoatos de alquilo graso; ésteres de poliol tales como dioctanoato de propilenglicol, diheptanoato de neopentilglicol y diisononanoato de dietilenoglicol; y ésteres de pentaeritritol tal como tetraisoestearato de pentaeritritilo; hidrocarburos lineales o ramificados de origen mineral o sintético, tales como parafinas líquidas volátiles o no volátiles, y derivados de las mismas, gelatina de petróleo, polidecenos, y poliisobuteno hidrogenado tal como aceite de parleam; alcoholes grasos que contiene de 8 a 26 átomos de carbono, tales como alcohol cetílico, alcohol estearilo y una mezcla de los mismos (alcohol de cetilsteárido), octildodecanol, 2-butiltoctanol, 2-hexildecanol, 2-undecilpentadecanol, alcohol oleilo o alcohol linoleilo; alcoholes grasos alcoxilados y etoxilados tales como oleth-12; aceites de fluor parcialmente basados en hidrocarburo y/o basados en silicona tales como perfluorometilciclopentano, perfluoro-1,3-dimetilciclohexano, perfluoro-1,2-dimetilciclobutano; perfluoroalcanos tales como dodecafluoropentano y tetradecafluorohexano, bromoperfluorooctilo; nonafluorometoxibutano y nonafluoroetoxiisobutano; derivados de perfluoromorfolina, tal como 4-trifluorometilperfluoromorfolina; aceites de silicona tales como polimetilsiloxanos (PDMSs) volátiles o no volátiles que contienen una cadena de silicona lineal o cíclica, y que son líquidos o pastosos a temperatura ambiente, por ejemplo, ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas) tal como ciclohexasiloxano; polidimetilsiloxanos que comprenden grupos alquilo, alcoxi o fenilo, que cuelgan o se encuentran al final de una cadena de silicona, estos grupos que contienen de 2 a 24 átomos de carbono;

fenilsiliconas, tales como feniltrimeticonas, fenildimeticonas, feniltrimetilsiloxidifenilsiloxanos, difenildimeticonas, difenilmetildifeniltrisiloxanos, 2-feniletil-trimetilsiloxisilicatos y polimetilfenilsiloxanos; y mezclas de los mismos.

[0020] Otras sustancias grasas que pueden estar presentes en la fase oleosa son, por ejemplo, ácidos grasos que contienen de 8 a 30 átomos de carbono, tales como ácido esteárico, ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico; ceras de origen de animal, tales como lanolina, cera de abeja, derivados de espermaceti o lanolina, tales como alcoholes de lanolina, lanolina hidrogenada, hidroxilada o acetilada, ácidos grasos de lanolina y alcohol acetilado de lanolina; ceras de origen de vegetal, tales como carnauba, candelilla, capoc, ouricury, arroz, jojoba hidrogenada, esparto o cera de Japón o fibra de corcho o ceras de azúcar de caña o manteca de cacao; ceras minerales, por ejemplo parafina, montana, lignito o ceras de vaselina o ceras microcristalinas, ceresina u ozokerite; o ceras sintéticas, tales como ceras de polietileno, ceras obtenidas por la síntesis Fischer-Tropsch y ésteres lineales que resultan de la reacción de un ácido carboxílico saturado C<sub>10</sub> a C<sub>40</sub> y de un alcohol saturado C<sub>10</sub> a C<sub>40</sub>, tal como miristato de miristilo. El uso también puede estar hecho de alcohol cetílico, alcohol estearílico, lanolatos o estearatos de calcio, aceite de ricino, aceite de palma, aceite de coco, aceite de girasol o aceite de coco hidrogenado; gomas tales como gomas de silicona (dimeticonol); resinas de silicona tales como trifluorometil-C1-4-alquildimeticona y trifluoropropildimeticona; y elastómeros de silicona. Estas sustancias grasas se pueden elegir de manera variada para preparar una composición con las propiedades deseadas, por ejemplo, consistencia o textura.

[0021] Las emulsiones pueden contener al menos un emulsionante por ejemplo, emulsionantes anfotéricos, aniónicos, catiónicos y no iónicos, usados solos o como mezcla. La elección de emulsionantes depende de la naturaleza de la emulsión por ejemplo, emulsiones de agua en aceite (W/O) o aceite en agua (O/W). Ejemplos de emulsionantes que se pueden utilizar en emulsiones O/W incluyen emulsionantes no iónicos tales como ésteres y éteres de sacárido tales como estearato de sacarosa, cocoato de sacarosa (y mezclas de estearato y cocoato de sacarosa); ésteres de poliol, en particular ésteres de glicerol o sorbitol, tales como glicerilestearato, poligliceril-2 estearato y estearato de sorbitano; éteres de glicerol; éteres oxietilenados y/u oxipropilenados tales como el éter de alcohol laurílico oxietilenado, oxipropilenado que contiene 25 grupos oxietileno y 25 grupos oxipropileno (nombre CTFA "PPG-25 laureth-25") y el éter oxietilenado de la mezcla de alcoholes grasos C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub> que contiene 7 grupos de oxietileno (nombre CTFA "C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub> Pareth-7"); polímeros de etilenglicol tales como PEG-100, y mezclas de los mismos.

[0022] Ejemplos de emulsionantes para su uso en emulsiones W/O incluyen ésteres grasos de un poliol, en particular de glicerol o de sorbitol, y en particular isoestearatos, oleatos y ricinoleatos de poliol; ésteres y éteres de sacáridos tal como dioleato de metil glucosa; ésteres grasos tales como lanolato de magnesio; copolios de dimeticona y copolios de alquildimeticona.

[0023] Ejemplos de surfactantes (emulsionantes y coemulsionantes) incluyen los ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol (PEG), ésteres de ácidos grasos y glicerol (gliceril estearato) o ésteres de ácidos grasos y azúcar (estearato de sorbitano), al igual que los derivados polioxietilenados o polioxipropilenados de los mismos, ciclometiconas y copolios de dimeticona, y también surfactantes aniónicos (por ejemplo, fosfatos de alquilo de potasio o sodio).

[0024] Los geles se obtienen usando la gelificación de agentes tales como derivados químicos de la celulosa (por ejemplo, etilcelulosa), polímeros de carboxivinilo (Carbopols), gomas naturales o sintéticas, arcillas modificadas (bentonas), sales metálicas de ácidos grasos (estearato de aluminio), copolímeros de etileno/acrilato, sílices y polietilenos. El agente gelificante es usado normalmente en una cantidad de aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15%, basado en el peso total de la composición.

[0025] Las lociones generalmente contienen el agente activo por ejemplo, hidrocortisona o sal o éster de los mismos, solubilizados en pentilenglicol, opcionalmente con uno o varios solventes adicionales. Los ungüentos son composiciones anhidras a base de, por ejemplo, la vaselina, aceite de parafina o ceras.

[0026] Otros agentes cosméticamente o dermatológicamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones de la invención incluyen agentes colorantes (pigmentos, tintes, colorantes por ejemplo, óxidos de hierro, óxidos de titanio y óxidos de zinc), conservantes, perfumes y fragancias, agentes activos hidratantes, agentes que absorben rayos ultravioleta (agentes de filtro solar o de bloqueo solar), agentes pulverulentos, antitranspirantes y/o absorbentes del olor, hidratantes, por ejemplo hidrolisatos de proteínas y polioles tales como glicerol, glicoles, por ejemplo polietilenglicoles, y derivados del azúcar; extractos naturales; oligómeros de procianidol; vitaminas, por ejemplo vitamina A (retinol), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (tocoferol), vitamina B5 (pantenol) y vitamina B3 (nicotinamida); vitamina K; urea; cafeína; agentes despigmentantes tales como el ácido kójico y ácido cafeico; ácido salicílico; ácidos alfa-hidroxi tales como ácido láctico y ácido glicólico; retinoides tales como carotenoides; productos de relleno, agentes queratolíticos, antioxidantes, melatonina; extractos de algas, hongos, plantas, levaduras o bacterias; proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas, y enzimas; agentes antibacterianos o bactericidas por ejemplo, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter (triclosano) y 3,4,4'-triclorocarbanilido (o triclocarbano), ácido azelaico y benzoilperóxido; agentes de efecto mate, por ejemplo fibras; agentes de tensado; abrillantadores ópticos; y mezclas de los mismos, al igual que ingredientes activos adicionales aparte de los agentes activos de la presente invención. Las cantidades de tales agentes típicamente varían entre aproximadamente el

0,0001% y el aproximadamente 20% en peso de la composición. Por ejemplo, la patente US 5,643,898 enseña una combinación para inducir y estimular el crecimiento del cabello, o reducir la pérdida del cabello, que contiene hidrocortisona y un derivado de pirimidina, por ejemplo, Minoxidilo. Así, las personas expertas en la técnica serán capaces de seleccionar ingredientes activos e ingredientes inertes adicionales adecuados para su administración sobre la piel o el cuero cabelludo como se desee. Véase, por ejemplo, la patente US 5,275,755 (enfocada a composiciones de champú).

[0027] Los siguientes ejemplos se destinan además a ilustrar ciertas formas de realización de la invención y no se destinan a limitar la invención de ninguna manera. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes son peso por peso.

**Ejemplos**

Ejemplo 1: solubilidad de la hidrocortisona en varios solventes

[0028] Cincuenta (50) gramos de cada uno de los siguientes solventes se añadieron a un vaso de precipitados diferente, y se agitaron con un agitador magnético a 50 °C. La hidrocortisona (USP de Pharmacia) se añadió en incrementos de 0,2 gramos para cada vaso de precipitados hasta que se alcanzó la solubilidad máxima. La solubilidad máxima se determinó visualmente. Los resultados se muestran en la tabla 1. La hidrocortisona se mostró aproximadamente 3 veces más soluble en pentilenglicol que en sarcosinato de isopropil lauroilo, aproximadamente 2 veces más soluble en pentilenglicol que en hexilenglicol, aproximadamente 1,5 veces más soluble en pentilenglicol que en propilenglicol y aproximadamente 1,25 veces igual de soluble en pentilenglicol que en butilenglicol.

Tabla 1

Glicerina:	0,4%
Sarcosinato de isopropil lauroilo	2,0%
Propilenglicol	4,0%
Butilenglicol	4,8%
Pentilenglicol	6,0%
Hexilenglicol	3,2%

Ejemplo 2: ilustración de capacidades de solubilización de varios solventes para la hidrocortisona

[0029] Se añadió agua a tres soluciones diferentes que contienen 1% de hidrocortisona. Cada uno contenía un sistema solvente diferente, es decir, (1) 30 gramos de pentilenglicol, (2) 15 gramos de pentilenglicol y 15 gramos de butilenglicol, y (3) 10 gramos tanto de pentilenglicol, como de butilenglicol y de propilenglicol. Se añadió el agua hasta que se formó un precipitado. Se determinó la cantidad de agua para cada solución. Los resultados se muestran en la tabla 2. Muestran que una reducción en la cantidad de pentilenglicol tuvo un efecto negativo en la solubilidad de la hidrocortisona - cuando la cantidad de pentilenglicol se redujo en dos tercios, la eficacia del sistema solvente se redujo a la mitad.

Tabla 2

Cantidad de agua añadida (gms)	Sistema solvente
120	30g pentilenglicol
98	15g pentilenglicol y 15g butilenglicol
65	10g pentilenglicol, 10g butilenglicol y 10g glicol

Ejemplo 3: emulsión

[0030]

Tabla 3

Fase	Nomenclatura INCI (nombre comercial)	
A	Agua	51,800
	Propilenglicol	7,000
	Pentilenglicol	10,000
	Butilenglicol	10,000
	Conservantes	0,300
	Nilón 12	2,000
	Hidrocortisona, USP (micronizada)	1,000
B	Dicaprilil éter (Cetiol OE)	3,000

ES 2 537 553 T3

	Alquil benzoato C <sub>12-15</sub>	3,000
	Octil palmitato	3,000
	Isononil isononoato	1,000
	Cetildimeticona (cera Abil 9801)	1,000
	Alcohol de cetearilo y Dicetilfosfato y Ceteth-10 fosfato (Crodafos CES)	3,600
	Gliceril monoestearato autoemulsionante	1,500
	Conservantes	0,700
C	Poliacrilamida (y) C13-14 isoparafina (y) laureth-7 (Sepigel 305)	1,100
	Total	100,00

[0031] Para preparar la composición descrita en la tabla 3, se añadió la cantidad de agua de lote al vaso de precipitados principal. Los ingredientes restantes de la fase A se mezclaron por separado y se añadieron luego al vaso de precipitados principal. Los ingredientes de la fase B se añadieron a un contenedor diferente y se mezclaron a 50° C hasta la nitidez. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se añadió al vaso de precipitados principal mientras se mezclaba. Se continuó el mezclado hasta la homogeneidad. Se mezclaron los ingredientes de la fase C en un contenedor diferente, seguido de la adición de la mezcla de las fases A y B a ella, mientras se mezclaba. El lote fue homogeneizado durante 5 minutos.

5

10 Ejemplo 4: crema W/O

[0032]

Tabla 4

15

Crema agua en aceite			
Fase	Nomenclatura INCI (nombre comercial)	%	500 G
A	Agua	40,20	201,00
	Cloruro de sodio	0,50	2,50
B	Propilenglicol	5,00	25,00
	Pentilenglicol	17,00	85,00
	Butilenglicol	17,00	85,00
	Hidrocortisona	1,00	5,00
C	Cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona (ABIL EM 90)	2,30	11,50
	Octil palmitato	6,50	32,50
	Ciclopentasiloxano (GE SF 1214)	3,50	17,50
	Ciclopentasiloxano (Dow Corning DC 245)	3,50	17,50
	Alquil benzoato C <sub>12-15</sub>	3,50	17,50
	Total		500,00

[0033] Se añadió la cantidad de agua de lote al vaso de precipitados principal, seguido de la adición de cloruro sódico mientras se mezclaba hasta que el cloruro sódico se disolvió. Los ingredientes de la fase B se añadieron a un contenedor diferente y se mezclaron a 50 °C hasta la nitidez. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se añadió al vaso de precipitados principal mientras se mezclaba. Se continuó el mezclado hasta la homogeneidad. Se mezclaron los ingredientes de la fase C en un contenedor diferente, seguido de la adición de la mezcla de las fases A y B a ella, mientras se mezclaba. El lote se homogeneizó durante 5 minutos.

20

Ejemplo 5: crema

25

[0034]

Tabla 5

Crema			
Fase	Nomenclatura INCI (nombre comercial)	%	500 G
A	Agua	27,60%	138,00
	Polímero cruzado de acrilatos/alquil acrilato C10-30 (Pemulen, Noveon)	0,30	1,50
B	Propilenglicol	5,00	25,00
	Pentilenglicol	20,00	100,00

	Butilenglicol	20,00	100,00
	Hidrocortisona	1,00	5,00
C	Dicapritil éster (Cetiol OE)	3,00	15,00
	Alquil benzoato C12-15	3,00	15,00
	Octil palmitato	1,00	5,00
	Isononil isononaoato	3,00	15,00
	Alcohol araquidílico y alcohol behenílico y glucósido araquidílico (Montanov 202)	2,50	12,50
	Alcohol behenílico	0,50	2,50
D	Trietanolamina	0,10	0,50
	Agua	5,00	25,00
E	Gliceril poliacrilato (Hispagel 200)	8,00	40,00
	<b>Total</b>	100,00	500,00

[0035] Se pesó la cantidad de agua de lote y se añadió al vaso de precipitados principal. Se añadió Pemulen™ al agua y se homogeneizó hasta la dispersión. Los ingredientes de la fase B se pesaron y combinaron en un contenedor diferente y se mezclaron a 50°C hasta la nitidez, y luego se añadieron al vaso de precipitados principal mientras se mezclaba. Se continuó la mezcla hasta la homogeneidad. Los ingredientes de cada una de las fases C, D y E se pesaron y combinaron en tres vasos de precipitación diferentes. Los ingredientes de la fase C se calentaron a 80°C y luego se añadieron al vaso de precipitados principal (fases A y B) que se calentó también a 80°C. La mezcla resultante de las fases A, B y C se homogeneizó durante 3 minutos, seguidos de la adición de la fase D y la homogeneización durante 2 minutos más. El lote resultante se enfrió a 55°C, seguido de la adición de la fase E, y la homogeneización durante 3 minutos más.

Ejemplo 6: Gel

[0036]

Gel de hidrocortisona			
Fase	Nomenclatura INCI (nombre comercial)	%	500 G
A	Agua	40,60	203,00
	Carbomer (carbopol 980)	0,30	1,50
B	Propilenglicol	5,00	25,00
	Pentilenglicol	20,00	100,00
	Butilenglicol	20,00	100,00

(continuación)

Gel de hidrocortisona			
Fase	Nomenclatura INCI (nombre comercial)	%	500 G
	Hidrocortisona	1,00	5,00
C	Trietanolamina	0,10	0,50
	Agua	5,00	25,00
D	Gliceril poliacrilato (Hispagel 200)	8,00	40,00
	<b>Total</b>	100,00	500,00

[0037] Se pesó la cantidad de agua de lote y se añadió al vaso de precipitados principal. Los ingredientes de la fase B se pesaron y combinaron en un contenedor diferente y se mezclaron a 50°C hasta la nitidez. Los ingredientes de la fase B se enfriaron a temperatura ambiente y se añadieron al vaso de precipitados principal. Se roció Carbopol™ en el vaso de precipitados mientras se mezclaba. Se continuó el mezclado hasta que todos se dispersaron. Todos los ingredientes de las fases C y D se pesaron y se combinó cada uno en vasos de precipitación diferentes. La fase C se añadió al lote mientras se mezclaba. La mezcla se continuó hasta la nitidez. La fase D se añadió al lote durante el mezclado, que continuó hasta que todo alcanzó la nitidez.

Ejemplo 7: comparación de liberación de hidrocortisona de la forma de realización de la presente invención y varios productos comerciales

[0038] Los materiales usados incluían hidróxido sódico y fosfato potásico monobásico (Malinckrodt Baker, Inc., París,

KT); hidrocortisona USP (Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo, MI); grado HPLC de acetonitrilo (Burdick & Jackson, Muskegon, MI); filtros de membrana de nitrato de celulosa 0,45 µm x 25mm (Whatman, Maidstone, Inglaterra); filtros de jeringa PVDF 0,45 µm (Whatman, Clifton, NJ).

5 [0039] El gel descrito en el ejemplo 6 (el gel de la presente invención) fue evaluado frente a productos competitivos. Los productos competidores evaluados incluían crema Cortaid 1% Hydrocortisone Anti-Itch (Pharmacia, Peapack, NJ); crema Rite Aid Hydrocortisone 1% Plus 12 Moisturizers (Rite Aid, Harrisburg, PA); ungüento Cortizone 10 1% Hydrocortisone Anti-Itch y crema Cortizone 10 1% Hydrocortisone Anti-Itch (Pfizer, Morris Plains, NJ).

10 [0040] El análisis de la disolución fue realizado utilizando un instrumento de disolución Van Kel VK 7000, un baño/circulador de agua Van Kel VK 750D y un automuestreo Van Kel VK 8000 (Varian, Cary, NC). Las formulaciones se efectuaron en triplicados usando vasos de un litro con una solución salina de tampón de fosfato 7,0 como fase de recepción. Las paletas mezcladas a 100 r.p.m. y se usaron filtros de membrana de nitrato de celulosa con un tamaño de poro de 0,45 urn. Los filtros fueron mojados en solución salina de tampón con fosfato durante 10 minutos antes de analizar la disolución. Se mantuvo una temperatura constante de 32°C. Se tomaron muestras a las 15 0,5, 1, 2, 3, 4, y 6 horas para los productos de liberación rápida y 1, 2, 4, 6, 12, y 24 horas para los productos de liberación lenta. Los volúmenes de muestra de 10 ml fueron tomados directamente en tubos de ensayo desechables y se calcularon las concentraciones con un factor de dilución para el recuento de fármaco y volumen tomado de los vasos durante el muestreo precedente.

20 [0041] El análisis fue llevado a cabo utilizando dos métodos de ensayo. El primer método, UV/VIS, implicó el uso de un espectrofotómetro UV/VIS Agilent 8453 (Agilent Technologies, Wilmington, DE). Se leyó la absorbancia de la hidrocortisona a 248 nm. El análisis HPLC de muestras de productos comercializados en la actualidad se realizó usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Un equipo de HPLC Perkin Elmer Serie 200 (Perkin Elmer, Norwalk, CT) fue usado con el equipo detector a 248 nm. Se filtraron muestras antes del análisis con filtros de jeringa de PVDF 0,45 µm. La fase móvil en tiempo de inyección era 30:70 de acetonitrilo a agua. Un gradiente, que aumentó la proporción de acetonitrilo a agua a 70:30, se usó posteriormente para limpiar la columna entre muestras y prepararlo para la inyección siguiente. El volumen de inyección era 10 µL. Se usó una columna Phenomenex Prodigy ODS2 C18 4,6 mm x 25 cm con tamaño de partícula de 5 µm (Phenomenex, Torrance, CA) a 30° C. La 25 velocidad de flujo era de 1 mL/min. El tiempo de retención de hidrocortisona era 10,7 minutos.

30 [0042] Los resultados se muestran en la Fig. 1. La liberación de hidrocortisona a partir del gel de la presente invención fue aproximadamente 100 veces mayor que la liberación de hidrocortisona de los productos comerciales, ninguno de los cuales contiene pentilenglicol. Los resultados muestran que las composiciones de la presente 35 invención proporcionan una mayor disponibilidad del agente activo para penetrar el área afectada en la piel o cuero cabelludo, y así proporcionar una mayor biodisponibilidad del agente activo.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de pentilenglicol como solvente para hidrocortisona o derivados de la misma seleccionados de entre 21-acetato de hidrocortisona, 21-benzadac de hidrocortisona, 21-ciclopentilpropionato de hidrocortisona, 21-hemisuccinato de hidrocortisona, 21-acetato 17-propionato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona y 17-butilato 21-propionato de hidrocortisona, en una composición cosmética o dermatológica para uso tópico, donde la composición comprende al menos un solvente diferente del pentilenglicol.
2. Uso según la reivindicación 1, donde dicho al menos un solvente diferente del pentilenglicol está presente en un 20 a 95% en peso menos que si el pentilenglicol no estuviera presente.
3. Uso según la reivindicación 1 o 2, donde el derivado de hidrocortisona es 21-acetato 17-propionato de hidrocortisona.
4. Uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho al menos un solvente comprende un glicol.
5. Uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho al menos un solvente es butilenglicol.
6. Uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho al menos un solvente es propilenglicol.
7. Uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho al menos un solvente comprende butilenglicol y propilenglicol.
8. Uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de pentilenglicol es del 5 al 70% en peso de dicha composición.
9. Uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de dicho al menos un solvente diferente del pentilenglicol es del 5% al 50% en peso de dicha composición.
10. Uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha composición es una emulsión.
11. Uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicha composición es un gel.
12. Uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicha composición es un ungüento.
13. Uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicha composición es una loción.
14. Composición cosmética o dermatológica para uso tópico que comprende al menos hidrocortisona o derivados de la misma seleccionados de entre 21-acetato de hidrocortisona, 21-benzadac de hidrocortisona, 21-ciclopentilpropionato de hidrocortisona, 21-hemisuccinato de hidrocortisona, 21-acetato 17-propionato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona y 17-butilato 21-propionato de hidrocortisona, pentilenglicol como solvente de dicho corticoesteroide y al menos un solvente diferente del pentilenglicol, la cantidad de dicha hidrocortisona o derivados de la misma se encuentra entre 0,5% y 12% en peso de dicha composición.
15. Composición de la reivindicación precedente, donde al menos un solvente diferente del pentilenglicol se selecciona de entre propilenglicol y/o butilenglicol.
16. Composición según la reivindicación 14 o 15, donde el corticoesteroide es 21-acetato 17-propionato de hidrocortisona.
17. Composición de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, que comprende butilenglicol y propilenglicol.
18. Composición de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, donde la cantidad de pentilenglicol es del 5 al 70% en peso de dicha composición.
19. Composición de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, donde la cantidad de dicho al menos un solvente diferente del pentilenglicol es del 5 al 50% en peso de la composición.
20. Composición de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, donde la cantidad de pentilenglicol es del 5 al 25% en peso de dicha composición y la cantidad de dicho al menos un solvente diferente del pentilenglicol es del 10% al 70% en peso de dicha composición.
21. Composición de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, que es una emulsión.
22. Composición de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, que es un gel.

23. Composición de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, que es un ungüento.

24. Composición de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, que es una loción.

5

25. Composición de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, que es un champú.

26. Método de formulación de hidrocortisona o derivados de la misma seleccionados de entre 21-acetato de hidrocortisona, 21-benzadac de hidrocortisona, 21-ciclopentilpropionato de hidrocortisona, 21-hemisuccinato de hidrocortisona, 21-acetato 17-propionato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona y 17-butilato 21-propionato de hidrocortisona para su uso en una composición cosmética o dermatológica, que comprende la mezcla de dicha hidrocortisona o derivados de la misma y un solvente para la hidrocortisona o derivados de la misma que comprende pentilenglicol y al menos otro solvente diferente del pentilenglicol, la cantidad de dicha hidrocortisona o derivados de la misma se encuentra entre el 0,5% y 12% en peso de dicha composición.

10

15