

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 202**

51 Int. Cl.:

A61K 33/04 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2003 E 10181232 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2269615**

54 Título: **Uso de dimetil-sulfona en formulaciones para desprendimiento químico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2018

73 Titular/es:

DE PAOLI AMBROSI, GIANFRANCO (100.0%)
Localita Santigaro, 32
25010 San Felice del Benaco (BS), IT

72 Inventor/es:

DE PAOLI AMBROSI, GIANFRANCO

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 672 202 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 dimetil-sulfona en formulaciones para desprendimiento químico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de dimetil-sulfona en formulaciones que van a ser usadas para llevar a cabo un desprendimiento químico.

10 Estado de la técnica

Un desprendimiento muy superficial acelera la exfoliación natural de la capa córnea, mientras que un desprendimiento que actúa a un nivel mucho más profundo provoca necrosis e inflamación de la epidermis, la dermis papilar de la dermis reticular.

15 El desprendimiento químico produce cambios aparentes en la piel a través de tres mecanismos de acción:

1. La estimulación de renovación celular a través de la supresión de las células muertas de la capa córnea.
- 20 2. La eliminación de células epidérmicas deterioradas y degeneradas, que serán sustituidas con células epidérmicas normales. Este resultado será particularmente evidente en el tratamiento de la queratosis actínica y las pigmentaciones anómalas
- 25 3. La introducción de una reacción inflamatoria y la activación de los mediadores de inflamación (un mecanismo todavía escasamente comprendido) que activa la producción de nuevas fibras de colágeno y glicosaminoglicanos (revitalizando mecanismos de la dermis).

30 Como los agentes desprendedores que funcionan a niveles epidérmicos profundos implican también el riesgo de complicaciones y resultados no deseados, es indispensable llevar a cabo tratamientos y terapias que consigan resultados excelentes con el mínimo riesgo posible.

El desprendimiento químico está particularmente recomendado en los siguientes casos:

- a) Queratosis y envejecimiento cutáneo
- 35 b) Discromia
- c) Cicatrización post-acné
- 40 d) Acné común y rosácea
- e) Radiodermatitis
- 45 f) Estrías
- g) Dermatitis seborreica

De este modo, los diversos tipos de desprendimiento químico pueden clasificarse así:

- 50 - desprendimiento muy superficial: este tipo de desprendimiento suprime solamente la capa córnea superficial;
- desprendimiento superficial: este tipo de desprendimiento provoca necrosis de una parte o en la totalidad de la capa epidérmica que alcanza la capa basal de la epidermis;
- 55 - desprendimiento profundo medio: este tipo de desprendimiento provoca necrosis de la epidermis y de parte de la dermis papilar;
- desprendimiento profundo: este tipo de desprendimiento provoca necrosis de la epidermis, la dermis papilar y se puede extender a la dermis reticular.

60 Para el desprendimiento químico, se usan generalmente las siguientes sustancias químicas:

1. Ácido retinoico
- 65 2. 5-Fluorouracilo (5-Fu)

3. Solución de Jessner

4. Resorcina

5 5. Ácido salicílico

6. Ácido tricloroacético

7. Alfa-hidroxiácidos

10 8. Alfa-cetoácidos (como por ejemplo, ácido pirúvico)

9. Fenol

15 La profundidad del desprendimiento depende de numerosos factores, como: i) el tipo de sustancia usada; ii) la concentración de la sustancia usada, iii) el número de estepas con la sustancia escogida en la misma parte de la piel, iv) la técnica de aplicación, v) la preparación de la piel en la fase de pretratamiento, vi) el tipo de tratamiento cutáneo en el período que precede al desprendimiento, vii) el tipo de piel de los pacientes, viii) la zona cutánea tratada y ix) el tiempo de exposición al agente químico seleccionado sobre la piel.

20 Considerando todas estas variables, es fácil comprender que cualquier clasificación relativa a los diversos tipos de desprendimiento tiene problemas, ya que con la misma sustancia se puede obtener un resultado superficial en un tipo de piel, mientras que en otro tipo de piel se puede obtener un desprendimiento medio o profundo. Por lo tanto, no es raro provocar un deterioro incluso considerable a la piel, deterioro que, debido a la variabilidad anteriormente indicada, es frecuentemente difícil de prever.

25 El documento WO 94/05301 divulga una composición para mejorar la dermatitis del ama de casa que comprende azufre precipitado, ácido salicílico y dimetilsulfona. El documento WO 2004/105741 divulga una composición cosmética y/o farmacéutica que comprende dimetilsulfona.

30 El problema que subyace en el fondo de la presente invención, por lo tanto, es el de hacer disponible una formulación que permita, por una parte, conseguir un desprendimiento químico eficaz y que, por otra parte, minimice los riesgos de deterioro de la piel del sujeto tratado.

35 Este problema se resuelve mediante una formulación para el desprendimiento químico como se indica en las reivindicaciones anejas.

Descripción de la invención

40 Se ha encontrado sorprendentemente que la combinación entre el agente queratolítico y dimetil-isosorbida permite conseguir una mejora de las características cinéticas de absorción del compuesto con una acción queratolítica, que conduce al uso de cantidades inferiores de agente queratolítico que las normalmente usadas, a pesar de conseguir una acción queratolítica igual o más eficaz y eficiente.

45 El uso de cantidades inferiores de agente queratolítico tiene una consecuencia de reducción drástica de los efectos secundarios reconocibles en el deterioro de la epidermis y de la dermis.

50 La presente descripción se refiere a dimetilsulfona combinada con un agente queratolítico o una mezcla de agentes queratolíticos para ser usados como un agente antiinflamatorio contra la inflamación producida por un agente queratolítico o una mezcla de agentes queratolíticos, en que la dimetilsulfona está presente en una cantidad comprendida entre 2% y 70% en peso, preferentemente entre 10% y 60% en peso con respecto al agente queratolítico o mezcla de agentes queratolíticos. La dimetil-isosorbida estará presente en una cantidad tal que se obtenga un aumento de las características cinéticas de absorción de dicho agente queratolítico, en comparación con el uso del agente queratolítico por sí mismo. El aumento de las características cinéticas de absorción se evalúa como se muestra con posterioridad, es decir, determinando la cantidad de agente queratolítico capaz de penetrar a través de la membrana de SCE mediante HPLC.

60 Los compuestos queratolíticos preferidos se seleccionan entre el grupo químico de ácidos monocarboxílicos saturados e insaturados, ácido bicarboxílicos saturados e insaturados, ácidos tricarboxílicos, alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos de ácidos monocarboxílicos, alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos de ácidos bicarboxílicos, alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos de ácidos tricarboxílicos, cetoácidos, alfa-cetoácidos, beta-cetoácidos de los ácidos policarboxílicos, de los ácidos monocarboxílicos polihidroxilados, de los ácidos bicarboxílicos polihidroxilados o de los ácidos tricarboxílicos polihidroxilados. Los agentes queratolíticos particularmente preferidos se seleccionan entre el grupo que comprende ácido glicólico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido málico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido acético, fenol, resorcina, ácido retinoico, adapaleno, ácido tricloroacético, 5-fluorouracilo o ácido azelaico. Los

agentes queratolíticos comprendidos en el alcance de la presente invención son también las sales, ésteres, formas cis o trans posibles, mezclas racémicas y/o las formas dextrorrotatorias o levorrotatorias relativas de los compuestos anteriormente citados. Estas sustancias pueden ser usadas aisladamente o en asociaciones de unas con otras.

- 5 Según una realización particularmente preferida de la presente descripción, la composición farmacéutica y/o cosmética de dimetilsulfona con uno o más agentes queratolíticos comprende adicionalmente dimetil-isosorbida. Según la presente invención, la dimetilsulfona combinada con agentes queratolíticos es capaz de reducir el eritema inducido por los propios agentes. Según esta realización, la reducción de la inflamación, irritación y eritema se obtiene a través de la combinación de la actividad de la dimetilsulfona con el hecho de que la cantidad de agente queratolítico usado para obtener el efecto de "desprendimiento" se reduce gracias a la acción de la dimetil-isosorbida. Este último componente, como se mencionó anteriormente, aumenta las características cinéticas de la absorción percutánea del agente queratolítico, haciéndolo más disponible para la acción prevista.

- 10 Una tercera realización particularmente preferida descrita en la presente memoria descriptiva es aquella en la que el agente queratolítico y/o los agentes queratolíticos mezclados, combinados con dimetil-isosorbida y dimetilsulfona, están asociados con el éster de un ácido con actividad queratolítica.

- 20 Cuando se usan en asociación, la dimetil-isosorbida y el agente queratolítico y/o una mezcla de agentes queratolíticos, pueden estar contenidos cada uno en la composición en una cantidad en peso de 1 a 99%, preferentemente cada uno en una cantidad comprendida entre 5 y 40%. Más preferentemente, la dimetil-isosorbida y los agentes queratolíticos estarán presentes en las composiciones en relaciones en peso comprendidas entre 1:4 y 4:1.

- 25 Cuando se usan en asociación, la dimetil-isosorbida y el agente queratolítico y/o una mezcla de agentes queratolíticos, asociados con dimetilsulfona, pueden estar contenidos en las composiciones en una cantidad en peso de 1 a 99% cada uno, preferentemente en una cantidad comprendida entre 5 y 70%. Más preferentemente, la dimetil-isosorbida y el agente queratolítico estarán presentes en la composición en una relación comprendida entre 1:4 y 4:1. La dimetilsulfona estará presente preferentemente en una cantidad comprendida entre 2% y 70% en peso, más preferentemente entre 10% y 65%, con respecto al agente queratolítico.

- 30 En las composiciones de la descripción, basadas ambas en el agente queratolítico/dimetil-isosorbida y agente queratolítico/isosorbida/dimetilsulfona, se alcanzará el equilibrio en peso hasta 100% mediante la adición de disolventes, como agua (en particular agua desmineralizada), alcoholes (como alcohol etílico) o glicoles (por ejemplo, etilenglicol o propilenglicol y/o excipientes como emulsionantes, antioxidantes, excipientes lípidos, secuestrantes, conservantes. Estos excipientes, usados en particular para la preparación de emulsiones, geles, cremas, ungüentos, etc., son ampliamente conocidos por los expertos en el campo y, por lo tanto, no se describirán más en detalle.

- 40 Se aportan experimentos relativos a la evaluación del efecto favorable sobre la absorción percutánea del agente queratolítico en presencia de dimetil-isosorbida para corroborar la presente descripción.

- 45 El objetivo de estos experimentos ha sido evaluar la absorción percutánea in vitro a través de la piel humana aislada, de ácido glicólico comprendido en una formulación en la que el agente queratolítico ha sido disuelto en agua y propilenglicol (solución GC1) y otro en el que el agente queratolítico ha sido dispuesto en un vehículo usando dimetil-isosorbida (solución GC2).

El experimento se llevó a cabo usando un sistema de células de Franz con una capa de membrana córnea-epidermis (membrana SCE), cuyo protocolo experimental ya ha sido ampliamente descrito en la bibliografía.

50 Preparación de las membranas SCE

La preparación de la capa de membrana córnea-epidermis (SCE) se llevó a cabo usando una técnica ya descrita en la bibliografía, usando muestras de piel humana procedentes de sujetos de edades comprendidas entre los 32 y 45 años, sometidos a cirugía plástica reductora.

- 55 En estas muestras de piel, a continuación de la separación de la capa adiposa subcutánea y de la inmersión en agua destilada a una temperatura de 60°C durante algunos minutos, la dermis fue separada para obtener las membranas SCE usadas en este estudio. Se hace necesaria la separación de la dermis porque, en la evaluación in vitro de la absorción percutánea de sustancias lipófilas, este tejido puede ser un "falso" y una barrera adicional con respecto al procedimiento de penetración cutánea in vivo. Las membranas SCE, así preparadas, se secaron y seguidamente se coloraron en un desecador apropiado. Estas membranas fueron conservadas en láminas de aluminio a una temperatura de aproximadamente 4°C y se volvieron a hidratar en el momento de su uso, mediante inmersión en agua destilada, una hora antes del comienzo de los experimentos de penetración. Antes de proceder a los experimentos de penetración cutánea y con el objetivo de evaluar la integridad de las membranas SCE usadas, se determinó el coeficiente de permeabilidad (Kp) de agua tritida para cada muestra de membranas SCE, cuyo valor es un parámetro suficientemente indicativo de la integridad de dichas membranas.

Experimentos de penetración cutánea

- 5 Para la evaluación del grado de absorción percutánea in vitro de ácido glicólico a partir de las formulaciones GC1 y GC2, se usaron baterías de seis celdas Franz (LGA, Berkeley, CA). Cada celda Franz estaba constituida por un "donante" y un "receptor" entre los cuales se colocó la membrana SCE con la capa córnea frente a la "donante". El volumen del "receptor" de la celda tiene 4,7 ml mientras que el área superficial de la membrana en el "donante" (y por lo tanto, la superficie cutánea potencial en contacto con el producto) era de 0,75 cm².
- 10 El compartimento "receptor", agitado y termostatado a una temperatura de 35-36°C, estaba alimentado con una solución salina acuosa de NaCl al 0,9% (p/v).

- 15 Para el experimento de penetración, se depositaron inicialmente 200 mg/cm² de cada formulación GC1 y GC2, que contenían el ácido glicólico, en cada membrana SCE. Se llevó a cabo seguidamente la verificación del procedimiento de penetración determinando, mediante un método HPLC adecuado, la cantidad de ácido glicólico que había penetrado a través de la capa de la membrana córnea-epidermis (SCE) a lo largo del período de 24 horas a continuación de la aplicación del producto en el "donante". Con el fin de llevar a cabo este experimento, se usaron muestras de membranas SCE procedentes de seis sujetos diferentes (n=6), mientras que cada experimento de penetración aislado se realizó por duplicado. Los resultados se expresaron como la cantidad de ácido glicólico
- 20 penetrado por cm² de piel, en 24 horas.

Determinaciones de HPLC

- 25 Las determinaciones de las cantidades de ácido glicólico, presente en la fase receptora de la celda Franz 24 horas después de la aplicación de las formulaciones GC1 y GC2, se llevó a cabo usando el método de HPLC apropiado divulgado en la bibliografía.

Resultados

- 30 Los resultados obtenidos (véase la Tab. 1) en los estudios de la penetración cutánea de ácido glicólico a partir de las formulaciones GC1 y GC2, demuestran que la formulación de GC2 es capaz de doblar ($p < 0,01$) la cantidad de ácido glicólico penetrado a través de las membranas SCE con respecto a la formulación de GC1.

- 35 Tab. 1 - Cantidad de ácido glicólico (expresada en µg/cm²) penetrada a partir de las formulaciones GC1 y GC2 a través de las membranas de piel humana SCE) procedentes de seis sujetos diferentes (A-F) en 24 horas.

Sujeto	CG1	CG2
A	65,7	143,8
B	82,7	169,2
C	39,4	95,3
D	75,1	95,2
E	112,5	197,3
F	76,1	235,4
Media	75,2	156,0
±	23,7	56,1

- 40 En lo que sigue en la presente memoria descriptiva se recogen algunos ejemplos de formulaciones según la presente invención.

EJEMPLOS de formulaciones

Preparación 1 como ejemplo comparativo

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	50,00
02	Ácido pirúvico	50,00

- 45 Método de preparación: mezcla de 01 y 02

Preparación 2

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	40,00
02	Ácido pirúvico	50,00
03	Dimetilsulfona	10,00

- 5 Método de preparación: se disuelve 03 en 01, la solución obtenida se mezcla en 02

Preparación 3 como ejemplo comparativo

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	50,00
02	Ácido acético	50,00

- 10 Método de preparación: se mezclan 01 y 02

Preparación 4

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	40,00
02	Ácido acético	50,00
03	Dimetilsulfona	10,00

- 15 Método de preparación: se disuelve 03 en 01, la solución obtenida se mezcla en 02

Preparación 5 como ejemplo comparativo

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	75,00
02	Ácido tricloroacético	25,00

- 20 Método de preparación: se mezcla 02 en 01

Preparación 6

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	75,00
02	Ácido tricloroacético	15,00
03	Dimetilsulfona	10,00

- 25 Método de preparación: se disuelve 03 en 01, la solución obtenida se mezcla en 02

Preparación 7 como ejemplo comparativo

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	75,00
02	Ácido salicílico	25,00

- 30 Método de preparación: se mezcla 02 en 01

Preparación 8

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	75,00
02	Ácido salicílico	15,00
03	Dimetilsulfona	10,00

Método de preparación: se disuelve 03 en 01, la solución obtenida se mezcla en 02

5 Preparación 9 como ejemplo comparativo

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	20,00
02	Ácido tartárico	30,00
03	Propilenglicol	15,00
04	Agua	35,00

Método de preparación: se disuelve 02 en 01, la solución obtenida se mezcla en 03+04

10 Preparación 10 como ejemplo comparativo

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	30,00
02	Ácido glicólico	60,00
03	Agua	10,00

Método de preparación: se disuelve 02 en 01. Se mezcla la solución obtenida con 03

15 Preparación 11

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	30,00
02	Ácido glicólico	50,00
03	Dimetilsulfona	5,00
04	Agua	15,00

Método de preparación: se disuelve 02 + 03 en 01. Se mezcla la solución obtenida en 02

20 Preparación 12 como ejemplo comparativo

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	50,00
02	Resorcina	10,00
03	Ácido salicílico	20,00
04	Alcohol etílico	20,00

Método de preparación: se disuelve 02 + 03 en 04; la solución obtenida se mezcla en 01

25 Preparación 13 como ejemplo comparativo

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	60,00

ES 2 672 202 T3

02	Resorcina	10,00
03	Ácido salicílico	20,00
05	Alcohol etílico	10,00

Método de preparación: se disuelve 02 + 03 en 05; la solución obtenida se mezcla en 01

Preparación 14

5

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	50,00
02	Ácido retinoico	1,00
03	Ácido salicílico	20,00
04	Dimetilsulfona	20,00
05	Alcohol etílico	9,00

Método de preparación: se mezclan 01 + 05; se disuelve 02 + 03 + 04 en la solución obtenida

Preparación 15

10

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	20,00
02	Ácido glicólico	50,00
03	Dimetilsulfona	10,00
04	Lactato de etilo	10,00
05	Alcohol etílico 95º	5,00
06	Propilenglicol	1,00
07	Agua desmineralizada	4,00

Método de preparación: se disuelve 03 + 04 en 01: la solución obtenida se mezcla en 02 + 05 + 06 + 07

Preparación 16

15

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	30,00
02	Ácido láctico	40,00
03	Dimetilsulfona	10,00
04	Lactato de etilo	10,00
05	Alcohol etílico 95º	5,00
06	Propilenglicol	1,00
07	Agua desmineralizada	4,00

Método de preparación: se disuelve 03 + 04 en 01: la solución obtenida se mezcla en 02 + 05 + 06 + 07;

Preparación 17

20

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	50,00
02	Ácido tricloroacético	20,00

ES 2 672 202 T3

03	Dimetilsulfona	10,00
04	Piruvato de etilo	10,00
05	Alcohol etílico 95º	5,00
06	Propilenglicol	1,00
07	Agua desmineralizada	4,00

Método de preparación: se disuelve 03 + 04 en 01: la solución obtenida se mezcla en 02 + 05 + 06 + 07;

Preparación 18

5

Nº	Descripción	% (p/p) a
01	Dimetil-isosorbida	50,00
02	Ácido salicílico	20,00
03	Dimetilsulfona	10,00
04	Piruvato de etilo	10,00
05	Alcohol etílico 95º	5,00
06	Propilenglicol	1,00
07	Agua desmineralizada	4,00

Método de preparación: se disuelve 03 + 04 en 01: la solución obtenida se mezcla en 02 + 05 + 06 + 07;

Preparación 19

10

Nº	Descripción	% (p/p) a
	FASE A	
01	Steareth 2	3,00
02	Steareth 21	2,00
03	PPG 15-estearil-éter	10,00
04	Acetato de tocoferilo	1,00
05	Aceite de jojoba	2,00
06	BHT	0,01
07	Palmitato de ascorbilo	0,10
08	Piruvato de etilo	5,00
	FASE B	
08	Propilenglicol	2,00
09	Ácido pirúvico	10,00
10	Agua desmineralizada	10,00
	FASE C	
11	Dimetilsulfona	10,00
12	Propilenglicol	2,00
13	EDTA de disodio	0,07
14	Glicerol	5,00
15	Fenoxietanol	1,00
16	Metil-paraben	0,10
17	Etil-paraben	0,10

18	Propil-paraben	0,10
19	Agua desmineralizada c.s.	100

Método de preparación: se calienta la FASE A a 75°C; se calienta la FASE C a +75°C; se combina la FASE A con la FASE C con agitación homogeneizando la solución; se enfría a +45°C; seguidamente se combina con la FASE B todavía con agitación y se enfría a 25°C.

5

Preparación 20

Nº	Descripción	% (p/p) a
	FASE A	
01	Steareth 2	3,00
02	Steareth 21	2,00
03	PPG 15-estearil-éter	10,00
04	Acetato de tocoferilo	1,00
05	Aceite de jojoba	2,00
06	BHT	0,01
07	Palmitato de ascorbilo	0,10
08	Lactato de etilo	5,00
	FASE B	
08	Propilenglicol	2,00
09	Ácido tartárico	15,00
10	Agua desmineralizada	10,00
	FASE C	
11	Dimetilsulfona	10,00
12	Propilenglicol	2,00
13	EDTA de disodio	0,07
14	Glicerol	5,00
15	Fenoxietanol	1,00
16	Metil-paraben	0,10
17	Etil-paraben	0,10
18	Propil-paraben	0,10
19	Agua desmineralizada c.s.	100

Método de preparación: se calienta la FASE A a 75°C; se calienta la FASE C a +75°C; se combina la FASE A con la FASE C con agitación, homogeneizando la solución; se enfría a +45°C; seguidamente se combina con la FASE B todavía con agitación y se enfría a 25°C

10

Preparación 21

Nº	Descripción	% (p/p) a
	FASE A	
01	Steareth 2	3,00
02	Steareth 21	2,00
03	PPG 15-estearil-éter	10,00
04	Acetato de tocoferilo	1,00

05	Aceite de jojoba	2,00
06	BHT	0,01
07	Palmitato de ascorbilo	0,10
08	Solución aceitosa de óxido de zinc 50%	20,00
	FASE B	
08	Propilenglicol	2,00
09	Ácido láctico	10,00
10	Agua desmineralizada	10,00
	FASE C	
11	Dimetilsulfona	10,00
12	Propilenglicol	2,00
13	EDTA de disodio	0,07
14	Glicerol	5,00
15	Fenoxietanol	1,00
16	Metil-paraben	0,10
17	Etil-paraben	0,10
18	Propil-paraben	0,10
19	Agua desmineralizada c.s.	100

Método de preparación: se calienta la FASE A a 75°C; se calienta la FASE C a +75°C; se combinan la FASE A con la FASE C con agitación homogeneizando la solución; se enfría a +45°C; seguidamente se combina con la FASE B todavía con agitación y se enfría a 25°C.

5

En la presente descripción, la mezcla de dimetil-isosorbida, asociada con un agente queratolítico y/o una mezcla de agentes queratolíticos, junto con la dimetilsulfona, se puede combinar con ésteres de los agentes queratolíticos, preferentemente los ésteres etílicos. El uso de los ésteres de agentes queratolíticos, de forma aislada y/o en asociación, está justificado por el hecho de que, una vez absorbidos en la capa cutánea, estos son hidrolizados liberando el ácido y alcohol. Por lo tanto, la forma ácida será capaz de continuar la acción queratolítica, de una forma menos intensa pero con un efecto más prolongada a lo largo del tiempo. Ejemplos de los ésteres de los agentes queratolíticos son piruvato de etilo, glicolato de etilo, citrato de trietilo, resorcinato de etilo, el éster etílico de ácido retinoico, salicilato de etilo, salicilato de metilo, malenato de etilo, acetato de etilo o tartrato de etilo.

10

Un objeto adicional de la presente invención es una formulación para el desprendimiento químico que comprende uno o más agentes queratolíticos, preferentemente seleccionado entre el grupo anteriormente descrito, junto con un éster de agente queratolítico. El éster del agente queratolítico se seleccionará preferentemente entre el grupo anteriormente citado y puede ser el éster del mismo agente queratolítico usado en forma ácida o el éster de un agente queratolítico diferente. Estos ésteres de agentes queratolíticos estarán presentes en la composición en una cantidad preferentemente comprendida entre 3% y 60% en peso, más preferentemente en una cantidad comprendida entre 15% y 50% en peso, con respecto al agente queratolítico (o a la mezcla de agentes queratolíticos).

20

En lugar de los ésteres de agentes queratolíticos, puede ser usado otro derivado o profármaco, en las proporciones anteriormente indicadas, que sea capaz de liberar, después de una administración bajo condiciones biológicas, el agente queratolítico en el sitio de tratamiento.

25

Para fines comparativos, es evidente que la combinación de uno o más agentes queratolíticos y su derivado o profármaco, como se definen anteriormente, puede ser aplicada también a composiciones en las que no están presentes la dimetil-isosorbida o la dimetilsulfona. De hecho se obtendrá, en cualquier caso, el efecto deseado de conseguir un desprendimiento químico más prolongado a lo largo del tiempo y, al mismo tiempo, menos agudo, con la reducción consecuente de los fenómenos irritantes provocados por el tratamiento intenso y agudo.

30

REIVINDICACIONES

1. Dimetilsulfona combinada con un agente queratolítico o una mezcla de agentes queratolíticos para ser usados como agente antiinflamatorio contra la inflamación producida por un agente queratolítico o una mezcla de agentes queratolíticos, en que la dimetilsulfona está presente en una cantidad comprendida entre 2% y 70% en peso, preferentemente entre 10% y 60% en peso con respecto al agente queratolítico o la mezcla de agentes queratolíticos.
2. Dimetilsulfona combinada con un agente queratolítico o una mezcla de agentes queratolíticos, para ser usados según la reivindicación 1, en que dicho agente queratolítico se selecciona entre el grupo que comprende ácidos monocarboxílicos saturados o insaturados, ácido bicarboxílicos saturados e insaturados, ácidos tricarboxílicos, alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos de ácidos monocarboxílicos, alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos de ácidos bicarboxílicos, alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos de ácidos tricarboxílicos, cetoácidos, alfa-cetoácidos, beta-cetoácidos, ácidos policarboxílicos, ácidos monocarboxílicos polihidroxilados, ácidos bicarboxílicos polihidroxilados o ácidos tricarboxílicos polihidroxilados.
3. Dimetilsulfona combinada con un agente queratolítico o una mezcla de agentes queratolíticos para ser usados según la reivindicación 1 o 2, en que dicho agente queratolítico se selecciona entre el grupo que comprende ácido glicólico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido málico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido acético, fenol, resorcina, ácido retinoico, adapaleno, ácido tricloroacético, 5-fluorouracilo o ácido azelaico.
4. Dimetilsulfona combinada con un agente queratolítico o una mezcla de agentes queratolíticos para ser usados según la reivindicación 3, en que dicho agente queratolítico es una sal, un éster, una forma cis o trans, una mezcla racémica y/o una forma dextrorrotatoria o levorrotatoria relativa de dicho agente queratolítico.
5. Dimetilsulfona combinada con un agente queratolítico o una mezcla de agentes queratolíticos para ser usados según la reivindicación 4, en que dicho éster es un éster etílico.
6. Dimetilsulfona combinada con un agente queratolítico o una mezcla de agentes queratolíticos para ser usados según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente queratolítico según la reivindicación 3 y un éster de dicho agente queratolítico.
7. Dimetilsulfona combinada con un agente queratolítico o una mezcla de agentes queratolíticos para ser usados según la reivindicación 6, en que el porcentaje de éster del agente queratolítico está comprendido entre 3% y 60% en peso, preferentemente entre 15% y 50% en peso con respecto al agente queratolítico.