

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 976**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61P 17/12 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2010 PCT/US2010/051257**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011 WO11044008**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2010 E 10822460 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2485720**

54 Título: **Composición de bajo éter y aparato de administración**

30 Prioridad:

08.10.2009 US 249788 P

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

07.11.2018

73 Titular/es:

BAYER CONSUMER CARE AG (100.0%)
Peter Merian-Strasse 84
4052 Basel, CH

72 Inventor/es:

DEVER, GERALD, R.;
SU, ERIC CHEN-NAN;
ROGERS, WILLIAM SCOTT y
JOHNSON, ROBERT, C.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 688 976 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

Composición de bajo éter y aparato de administración

Antecedentes

Los sistemas de administración que suministran medicamentos en forma periódica se han desarrollado recientemente para proporcionar la administración de dosis unitarias de productos cosméticos y medicinales. Estos sistemas están diseñados para ser fáciles de manipular con el fin de distribuir y aplicar el producto medicinal. Estos sistemas incluyen dispositivos tales como los dispensadores tipo bolígrafo descritos en la Patente de EE.UU. N.º 7 309 185 y en la Solicitud de Patente de EE.UU. publicada con el N.º 2007/0 020 038, las cuales se dice que permiten el almacenamiento de un producto cosmético o medicinal en un dispositivo que además contiene un aparato integrado para la aplicación del producto. Se dice que dichos dispositivos son útiles para una diversidad de productos cosméticos o medicinales incluyendo dentífricos tales como el gel dental, la pasta dental, el lavado bucal, el enjuague bucal, el blanqueador de dientes, cosméticos tales como la máscara de pestañas y el delineador de ojos, productos para el cuidado del cabello y/o composiciones para el tratamiento de la piel.

Ciertas composiciones tópicas medicinales/cosméticas que comprenden disolventes volátiles que podrían hacer uso de dichos sistemas de administración hasta ahora no se obtienen en dichos sistemas. En particular, estos dispositivos podrían ser útiles para composiciones medicinales o cosméticas líquidas tópicas, excepto por el hecho de que las composiciones contienen grandes cantidades de disolventes volátiles necesarios como vehículos de administración para principios activos y agentes adicionales, tales como agentes formadores de película. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 5 433 950 describe determinadas formulaciones líquidas y de gel para el tratamiento de lesiones de la piel, cuyas formulaciones contienen un vehículo de colodión flexible que comprende el agente formador de película de nitrocelulosa en disolventes volátiles, principalmente éter dietílico. En el documento US 5 525 358 se desvela una composición de gel formador de película que comprende ácido salicílico y nitrocelulosa en una cantidad del 0,99 % p/p y éter en una cantidad del 13,14 % p/p.

Dichas composiciones pueden contener principios activos, tales como agentes queratolíticos, para el tratamiento de lesiones de la piel como las verrugas, callos y durezas, u otros trastornos de la piel como el acné o la psoriasis. Debido a la presencia de disolventes volátiles en estas formulaciones cualquier fuga sustancial de disolvente de dicho dispositivo de dosificación periódica antes del primer uso o entre los usos dará lugar a que las composiciones de tratamiento tengan mayores concentraciones de principios activos que lo actualmente permitido por los organismos reguladores.

Por lo tanto, hay una necesidad de composiciones medicinales o cosméticas que contienen volátiles que mantengan concentraciones aceptables de principios activos en las composiciones cuando se envasan en un sistema de administración de distribución periódica. Además, hay una necesidad de una composición medicinal formadora de película que proporcione suficientes capacidades formadoras de película y que al mismo tiempo mantenga concentraciones aceptables de principios activos en las composiciones cuando estén contenidas en un sistema de administración de distribución periódica. Dichas composiciones resistirán mejor la pérdida de cantidades excesivas de disolventes volátiles lo cual se traducirá en un aumento de la concentración de los agentes activos más allá de los permisos regulatorios para dichos productos farmacéuticos y que aun así formarán películas útiles de tratamiento después de su aplicación. Estos y otros objetos se proporcionan por la invención que se describe más detalladamente y se reivindica en el presente documento.

Sumario de la invención

La invención proporciona una composición de gel para su aplicación en la piel que comprende un agente queratolítico y que comprende una nitrocelulosa en una cantidad de entre el 0,2 % y el 0,50 % (p/p) y en la que la composición comprende éter en una cantidad de entre el 6 % (p/p) y el 10 % (p/p), que forma una película en contacto con la piel que es adecuada para formar una barrera protectora para que el agente queratolítico proporcione un tratamiento para la piel durante un período de tiempo necesario. La invención proporciona además un dispensador para administrar una composición para el tratamiento de una enfermedad de la piel en un sujeto en el que el dispensador comprende una composición de gel de la invención en un depósito en comunicación con un medio dispensador y un medio para retardar la evaporación de los materiales volátiles en la composición antes de la aplicación a un sujeto.

Breve descripción de las figuras

Figura 1 - gráfico que representa la pérdida de peso porcentual promedio de lápices cargados con formulaciones de gel de la invención y de control mantenidas a temperatura ambiente (TA) y a temperatura elevada (40 °C) durante 13 semanas.

Figura 2 - microfotografía en 20X de aumento que muestra la película formada por la formulación líquida de control.

Figura 3 - microfotografía en 30X de aumento que muestra la película formada por la formulación de gel de control.

Figura 4 - microfotografía en 20X de aumento que muestra la película formada por la formulación de gel de la

invención.

Descripción detallada

Como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona mejoras a las composiciones que contienen principios activos y disolventes volátiles y a los dispositivos de administración que almacenan y distribuyen dichas composiciones. En ciertas realizaciones, las composiciones también contienen agentes formadores de película. Las composiciones de la invención proporcionan una pérdida reducida de ingredientes volátiles cuando la composición se almacena en y se aplica desde dicho dispositivo de administración. En ciertas realizaciones, el dispositivo comprende un sistema de administración tipo bolígrafo diseñado para aplicar convenientemente las formulaciones en la piel para tratar una diversidad de afecciones de la piel.

Formulaciones

En una realización la invención proporciona una composición líquida para aplicación tópica que comprende un agente queratolítico y en el que la composición comprende éter en una cantidad de entre un 6 % y un 10 % (p/p). En ciertas realizaciones, el contenido de éter es de entre aproximadamente un 6 % y aproximadamente un 7 % (p/p). En ciertas realizaciones el éter puede comprender un éter útil en composiciones medicinales o cosméticas, en particular éter dietílico. En ciertas realizaciones las composiciones pueden contener un ingrediente adicional de alcohol volátil que puede comprender un alcohol útil en composiciones medicinales o cosméticas tales como metanol, etanol y propanol y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la invención son útiles para tratar lesiones de la piel como las verrugas, durezas y callosidades. En otras realizaciones, las formulaciones se usan para tratar otras enfermedades tales como el acné, psoriasis, piel seca, onicomicosis, uñas encarnadas del pie y similares. Cuando se formula como producto para el tratamiento de verrugas o como producto para el tratamiento de durezas y callosidades, ciertas realizaciones de la invención contendrán ácido salicílico como agente activo. Cuando la composición está destinada a tratar trastornos o enfermedades de las uñas (es decir, onicomicosis), pueden añadirse otros principios activos, tales como agentes antifúngicos que incluyen clotrimazol, butenafina, terbinafina, miconazol, por ejemplo. Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido salicílico" incluye el ácido y cualquier sal o éster del mismo que son aceptables para su uso en una composición de aplicación tópica. Las sales adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, litio o de magnesio del mismo. Los ésteres adecuados incluyen los ésteres C₁ a C₄ del mismo, tales como salicilato de metilo. Otros ésteres incluyen salsalato (ácido salicilsalicílico), el éster salicilato de ácido salicílico. Lo más preferentemente la forma de ácido se emplea como el principio activo. El ácido salicílico también se conoce como ácido 2-hidroxibenzoico. Opcionalmente, pueden emplearse otros principios activos en la preparación tópica para ayudar a la penetración del ácido salicílico en la uña y/o la piel. Dichos agentes pueden incluir ablandadores de uñas y avulsionadores tales como la urea, agentes sulfhidrilo y agentes reductores a base de azufre tales como el sulfuro de sodio, potenciadores de la penetración en la uña, y agentes de oclusión y/o agentes hidrófilos de relleno para promover la hidratación de la uña y/o la piel.

Las normas de Monografías de USFDA determinan los límites de las concentraciones de principios activos en productos para el tratamiento de verrugas y en productos para el tratamiento de durezas/callosidades para permitir la comercialización del producto sin la revisión posterior del organismo. De acuerdo con dichas normas se regulan específicamente las composiciones vendidas que especifican las concentraciones de ácido salicílico. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, las composiciones pueden contener ácido salicílico en una cantidad de hasta aproximadamente el 17 % (p/p). En ciertas realizaciones, las composiciones pueden contener ácido salicílico en una cantidad de entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 17 %. Sin embargo, la enseñanza de la invención contempla un mayor contenido de ácido salicílico en dichas formulaciones que un experto en la técnica pueda preparar a pesar de que dichas formulaciones estén comprendidas dentro de las normas de ciertos productos medicinales o cosméticos.

En otras realizaciones, la invención comprende además una composición de gel para aplicación tópica que comprende ácido salicílico y que contiene un producto de colodión en una cantidad de entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 20 % (p/p). Como se usa en el presente documento la expresión producto de colodión incluye tanto colodión como colodión flexible. Los productos colodión son formulaciones definidas por la USP que comprenden nitrocelulosa, éter dietílico y alcohol etílico. La nitrocelulosa actúa como un agente formador de película que protege el principio activo, aquí el ácido salicílico, de la evaporación durante un período de tiempo suficiente para que el principio activo efectúe un tratamiento. El colodión flexible difiere del colodión por la adición de alcanfor y aceite de ricino como agentes plastificantes. En ciertas realizaciones, la composición contendrá un producto de colodión en una cantidad de entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 10 % (p/p). Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición líquida para aplicación a una lesión de la piel que comprende ácido salicílico y que comprende nitrocelulosa en una cantidad de entre un 0,25 % y un 0,50 % (p/p) en la que la composición forma una película en contacto con la piel que es adecuada para formar una barrera protectora para que el ácido salicílico proporcione un tratamiento para la lesión durante un período de tiempo necesario.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona una formulación de ácido salicílico que reduce la cantidad de la

mayoría de los disolventes volátiles que se usan históricamente en este tipo de formulaciones, tales como éter etílico que tiene un punto de ebullición = 34,5 °C, mientras que todavía mantiene una formulación de gel viable que puede aplicarse gota a gota desde el dispensador de dosis unitaria periódica sobre la superficie de un sujeto que lo necesite. La aplicación de la formulación de ácido salicílico desde dicho dispositivo formará una película que administra ácido salicílico en la piel. En ciertas realizaciones, la invención comprende una formulación que contiene pequeñas cantidades de disolventes de bajo punto de ebullición, por ejemplo, los que tienen puntos de ebullición inferiores a 40 °C, tales como éter etílico, y comprende mayores cantidades de disolventes de punto de ebullición más alto, por ejemplo los que tienen puntos de ebullición por encima de aproximadamente de 70 °C que aún disuelven los polímeros formadores de película y que producen buenas películas cuando se aplican a la piel. Algunos ejemplos de dichos disolventes de punto de ebullición más alto incluyen, por ejemplo, acetato de etilo (punto de ebullición $p = 77$ °C) y acetato de isobutilo (punto de ebullición = 118 °C).

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden comprender además agentes adicionales de espesamiento/viscosidad. Por ejemplo, los polímeros de celulosa tales como hidroxipropil celulosa que incluyen Klucel® HF (Hercules Inc. Aqualon Division de Hopewell, Virginia, EE.UU.), pueden añadirse en una cantidad de hasta aproximadamente un 2,6 %. En ciertas realizaciones, las formulaciones de la invención comprenden además cantidades reducidas de lactato de etilo, que es un plastificante para nitrocelulosa y para hidroxipropil celulosa, con el fin de estar presente en una cantidad para mejorar la resistencia/flexibilidad de las películas secas aplicadas, producidas por las formulaciones.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la invención pueden contener nitrocelulosa adicional en una cantidad para mejorar la resistencia/flexibilidad de las películas secas aplicadas. Por ejemplo, las formulaciones pueden contener nitrocelulosa a partir de una solución de piroxilina en un solvente de punto de ebullición más alto apropiado, tal como acetato de etilo u otros acetatos de alquilo, según se mencionó anteriormente. Dichas soluciones de piroxilina están disponibles en el mercado (CAS 9004-70-0) (Alfa Chem, Kings Point, NY, EE.UU.) y se han utilizado en aplicaciones cosméticas, tales como el esmalte de uñas y lacas para muebles. En ciertas realizaciones, la invención puede comprender polímeros compatibles con nitrocelulosa para mejorar las características de formación de película, por ejemplo, materiales poliméricos Gantrez tales como Gantrez ES-425, Gantrez ES 335-I y Gantrez ES-225 producidos por ISP International Specialty Products (Wayne, NJ, EE.UU.). Dichos polímeros Gantrez son ésteres de alquilo de polimetil vinil éter/ácido maleico (PVM/MA) que incluyen ésteres de butilo, isopropilo y etilo de PVM/MA. Aquellos expertos en la materia podrán apreciar que los polímeros adecuados de PVM/MA demostrarán compatibilidad con los otros agentes poliméricos de viscosidad/formadores de película en las formulaciones propuestas a fin de formar películas flexibles, fuertes de buena calidad después de la aplicación.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden comprender un anestésico local en los compuestos usados para el tratamiento tradicional de verrugas, la presente invención alivia el malestar y la irritación localizada a menudo asociados a la aplicación de queratolíticos a la piel. Los anestésicos locales incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácido benzoico tales como benzocaína, procaína, tetracaína y cloroprocaína, y amidas tales como bupivacaína, dibucaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína y etidocaína. La cantidad de anestésico local presente será aquella que sea eficaz para lograr una anestesia local en la zona en la que se aplica la composición, generalmente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 15 % o más y preferentemente de un 1 % a un 10 % en peso de la composición. Para la lidocaína, por ejemplo, el intervalo eficaz es de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 4 %. Con la benzocaína, el intervalo eficaz es de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 25 %.

La siguiente parte de la descripción que se refiere a los procedimientos de tratamiento no describe parte de la invención reivindicada.

Procedimientos de Tratamiento

La divulgación también proporciona procedimientos para el tratamiento de diversas enfermedades de la piel con las composiciones de bajo contenido de éter de la invención. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la invención proporciona un procedimiento para tratar una dolencia en un sujeto que comprende la aplicación al sujeto de una composición que comprende un agente queratolítico y que comprende nitrocelulosa en una cantidad entre aproximadamente un 0,2 y un 1,0 % (p/p) en la zona afectada, en el que la composición forma una película en contacto con la piel que es adecuada para formar una barrera protectora para que el agente queratolítico proporcione un tratamiento en la zona afectada durante un período de tiempo necesario. Según se demuestra a continuación, las composiciones de gel formuladas con el bajo contenido de éter de la presente invención proporcionan las películas sorprendentemente superiores a las composiciones de la técnica previa. Por lo tanto, se cree que las composiciones proporcionarán avances en los tratamientos de trastornos que son susceptibles de tratamiento con tales composiciones debido a los beneficios provenientes de una mayor exposición a los agentes activos de las películas mejoradas. En ciertas realizaciones, el agente queratolítico puede ser ácido salicílico, ácido ascórbico, pantotenato de calcio, ácido acético glacial, ácido láctico, resina de podofilina y cloruro de zinc o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el ácido salicílico puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente un 17 %. En ciertas realizaciones, el ácido salicílico puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente un 5 % (p/p) y un 17 % (p/p). En ciertos ejemplos, la dolencia puede comprender una

lesión de la piel tal como las verrugas, las durezas y las callosidades. En otros ejemplos, la dolencia puede comprender acné, psoriasis, piel seca, onicomycosis, o uñas encarnadas del pie.

Los agentes queratolíticos se usan por vía tópica en el tratamiento de la hiperqueratosis y actúan ablandando y destruyendo la capa de estrato córneo de la piel, mejorando así la descamación en el sitio de aplicación. Por lo tanto, en un aspecto, la presente divulgación es útil en el tratamiento de la hiperqueratosis usando una composición fluida formadora de película de la invención que comprende un agente queratolítico tal como el ácido salicílico, colodión flexible y un polímero tópicamente aceptable en una cantidad suficiente para aumentar la resiliencia de la película formada que exhibirá el mejor cumplimiento y la mejor eficacia terapéutica.

La presente invención también incluye el procedimiento de tratamiento de las verrugas que comprende la aplicación a la verruga de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una composición de la invención. En ciertos ejemplos el procedimiento comprende aplicar una composición de la invención que comprende ácido salicílico o una sal del mismo. En general, la composición puede aplicarse a la verruga en forma diaria o durante intervalos intermitentes, tales como de dos a tres veces por semana. La duración del tratamiento puede variar mucho, dependiendo del tamaño de la verruga.

La presente divulgación incluye además un procedimiento de tratamiento de la onicomycosis que comprende la aplicación a una uña de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una composición de la invención. En general, la preparación puede aplicarse a la uña diariamente o durante intervalos intermitentes, tales como de dos a tres veces por semana. La duración del tratamiento puede variar mucho, dependiendo del grado de severidad de la infección, la parte del cuerpo donde está siendo tratada la uña, la edad de la persona, el grosor de la uña, la velocidad de crecimiento de las uñas y similares. Generalmente, se espera que las uñas del pie de una persona joven puedan recibir tratamientos de hasta 6 meses, mientras que puede esperarse que las uñas del pie de una persona mayor puedan recibir tratamiento de hasta aproximadamente un año. Estos períodos reflejan el tiempo necesario para que las uñas del pie crezcan completamente fuera de la punta. El tratamiento de las uñas de las manos puede que sea más rápido, ya que el crecimiento de las uñas de las manos es aproximadamente el doble de rápido que el crecimiento de las uñas de los pies. La eficacia del tratamiento puede evaluarse por la disminución o la desaparición de los síntomas. Los casos menos graves en los que solo una parte distal de la uña está infectada requieren menos tiempo de tratamiento.

Dispositivo

La invención proporciona además un dispensador para administrar una composición para el tratamiento de un trastorno de la piel como se describe en el presente documento en el que el dispensador comprende una composición líquida de la invención en un depósito en comunicación con un medio dispensador y un medio para retardar la evaporación de materiales volátiles en la composición antes de la aplicación a un sujeto. En ciertas realizaciones de la invención, el dispensador tiene forma de dispositivo tipo bolígrafo.

En ciertas realizaciones, el dispensador comprende un medio adicional para retardar la evaporación de ingredientes volátiles de las composiciones, tal como una bolsa que se fabrica a partir de películas de barrera y que se cierra después de que el dispensador se coloque dentro. En las realizaciones adicionales, el medio para retardar la evaporación de materiales volátiles es la colocación de un mecanismo de sellado entre el depósito y el medio dispensador.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un medio para aplicar las formulaciones que contienen ácido salicílico a un sujeto que lo necesita o la aplicación de la formulación desde un dispositivo que comprende un depósito que contiene la formulación de ácido salicílico, una punta dispensadora para comunicar la formulación desde el depósito hacia la superficie de un sujeto, tal como la piel o las uñas o la superficie del cabello, y un mecanismo de presión para forzar la formulación a través de la punta dispensadora. El mecanismo de presión puede ser un émbolo operado mecánicamente por el usuario o un mecanismo similar que fuerza la formulación a través de una abertura en una punta dispensadora. La invención también proporciona un dispositivo distribuidor diseñado para retardar la evolución de ingredientes de disolventes volátiles fuera del sistema dispensador tipo bolígrafo. En ciertas realizaciones, el dispositivo distribuidor comprende un dispensador tipo bolígrafo con un depósito en forma de cilindro que contiene el ácido salicílico, una punta dispensadora que retiene la formulación en el depósito hasta que la presión en el depósito hace que la formulación se mueva a través de una barrera en la punta dispensadora y forme una gotita que se aplicará a la superficie de un sujeto que lo necesite. La presión se puede aplicar, por ejemplo, mediante el uso de un émbolo que es activado por el sujeto. El dispositivo puede contener opcionalmente una tapa para cerrar la punta del dispensador cuando no está en uso. Las mejoras proporcionadas por la presente invención incluyen elementos de diseño del bolígrafo propiamente dicho incluyendo el estilo y los materiales de construcción del medio de sellado. En algunos dispositivos de la técnica previa, el medio de sellado es una junta tórica ubicada en el extremo del émbolo del dispensador tipo bolígrafo frente al extremo de la punta dispensadora del dispositivo. En ciertas realizaciones, la invención consiste en equipar al dispositivo con una pluralidad de medios de sellado de goma de tipo junta tórica o equivalentes, fabricados a partir de materiales adecuados, resistentes a los disolventes, en el extremo de la punta dispensadora, para sellar cualquier evolución de ingredientes volátiles de la formulación desde un dispositivo llenado. Asimismo, el dispositivo de la invención puede comprender una o más cintas adhesivas de película de barrera de disolventes, por ejemplo tal como la Cinta de Aluminio 9792R disponible

de 3M (St. Paul, MN, EE.UU.) para sellar las uniones en los lápices, por ejemplo entre una tapa que cubre la punta dispensadora del bolígrafo y el cilindro del bolígrafo llenado con la formulación. En ciertas realizaciones, el dispositivo de la invención puede comprender además recubrir el dispositivo en un embalaje secundario, ya sea en combinación con, o independiente de, las modificaciones de la formulación mencionadas anteriormente, selladores, cinta adhesiva, por ejemplo colocando el dispositivo distribuidor llenado en una bolsa hecha de película laminada de embalaje termosellable, tal como un material adhesivo/de papel de aluminio/de PET como los disponibles de Hueck Foils (por ejemplo, TPMSF005SB) (Wall, NJ, EE.UU.).

Experimental

La Tabla 1 muestra las formulaciones experimentales de gel que contienen un 17 % p/p de ácido salicílico que se prepararon y se compararon con dos formulaciones conocidas de ácido salicílico para determinar su capacidad para resistir la evaporación de sustancias volátiles en dispositivos dispensadores tipo bolígrafo. La formulación de gel de control contiene cantidades más bajas de colodión, y por lo tanto un contenido menor de éter, que el control de líquido y alcohol añadido. Las formulaciones experimentales de gel se diseñaron con cantidades más bajas de colodión que la formulación de gel de control para reducir aún más el ingrediente volátil y disminuir la evaporación del solvente, aun así producir una película viable luego de la aplicación a la piel. Todas las cantidades en la tabla están expresadas en porcentaje en peso de la formulación. Las cantidades en peso se enumeran para los componentes de colodión flexible (piroxilina (nitrocelulosa), aceite de ricino, alcanfor, etanol y éter etílico) basados en su porcentaje en peso de colodión flexible. Las formulaciones 1, 2 y 4 de gel de ejemplo no son parte de la invención reivindicada.

Tabla 1

Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Gel de Control	Líquido de Control
Alcohol SDA-40B	51,60	51,60	51,60	51,60	51,60	0,00
Lactato de Etilo	10,00	15,00	20,00	25,00	5,00	15,00
Indopol L-50	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Ácido Salicílico USP	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
Colodión, Flexible USP	20,00	15,00	10,00	5,00	25,00	64,9
(piroxilina)	0,98	0,74	0,49	0,25	1,23	3,19
(aceite de ricino)	0,60	0,45	0,30	0,15	0,75	1,95
(alcanfor)	0,40	0,30	0,20	0,10	0,50	1,30
(etanol)	4,84	3,63	2,43	1,22	6,05	15,8
(éter dietílico)	13,2	9,87	6,58	3,29	16,5	42,7
Klucel HF	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	0,00
Total	100	100	100	100	100	100

Todas las formulaciones se prepararon en frascos usando un motor de mezcla accionado por aire comprimido, un eje de mezcla de doble paleta. Se usan películas (Parafilm) para cubrir la abertura del frasco durante la operación de mezcla. Primero se cargaron alcohol, lactato de etilo e Indopol L-50 en el frasco y se mezclaron durante 10 minutos. Después se añadió ácido salicílico a la mezcla y se mezcló durante 30 minutos. A continuación se añadió colodión flexible a la mezcla y se mezcló durante 10 minutos. Después se añadió lentamente Klucel HF en polvo a la mezcla mientras se mezclaba durante un período de aproximadamente 3 a 5 minutos y la mezcla final se mezcló adicionalmente durante 30 minutos para completar la composición.

Se seleccionaron los Ejemplos 3 y 4 de formulaciones de gel para su posterior análisis en comparación con la formulación de gel de control a fin de determinar los efectos de la formulación sobre la evaporación de volátiles en el tiempo, a temperatura ambiente y a 40 °C, cuando se almacenaron en dispositivos dispensadores tipo bolígrafo. Las formulaciones se cargaron en jeringas de 60 cm³ que se utilizaron para llenar las soluciones de gel en los cilindros de bolígrafo. Los cilindros de bolígrafo se sellaron con insertos plásticos, se cubrieron con puntas de boquilla de silicona y se cerraron con tapas de cierre a presión. Las muestras de bolígrafo se conservaron a temperatura ambiente y a 40 °C durante 13 semanas. La Figura 1 muestra los resultados de las pruebas que demuestran que las formulaciones de la invención proporcionan una mejora sustancial en la reducción de la pérdida de ingredientes volátiles a través del tiempo, tanto a temperatura ambiente como en condiciones de temperatura elevada.

El Ejemplo 3 de formulación de gel fue sometido posteriormente a una prueba de formación de película *in vitro* en comparación con la formulación líquida de control. La Figura 2 es una microfotografía de una muestra de dos gotas de la formulación líquida de control depositadas con un gotero en un portaobjetos de vidrio para microscopio, y luego secadas durante varios minutos hasta secarse totalmente. La imagen de microscopía digital fue creada a 20X de aumento. El marcador en la microfotografía muestra que el punto de película seca en el portaobjetos de vidrio para

microscopio es de alrededor de 7,5 mm de diámetro. La Figura 3 es una microfotografía de dos gotas de formulación de gel de control depositadas con un gotero en un portaobjetos de vidrio para microscopio, y luego secadas durante varios minutos hasta secarse totalmente. La imagen fue creada usando el mismo microscopio a 30X de aumento. El marcador en la microfotografía muestra que el punto de película seca es de alrededor de 4 mm de diámetro. La

5 Figura 4 es una microfotografía de dos gotas de la formulación de gel del Ejemplo 3 depositadas con un gotero en un portaobjetos de vidrio para microscopio, y luego secadas durante varios minutos hasta secarse totalmente. La imagen fue creada usando el mismo microscopio a 20X de aumento. El marcador en la microfotografía muestra que el punto de la película seca es de alrededor de 8,1 mm de diámetro.

La comparación de la Figura 2 (líquido de control), la Figura 3 (gel de control) y la Figura 4 (Ejemplo 3 de formulación) muestra el beneficio inesperado de formación de película demostrado por el ejemplo de formulación de la invención. El punto de película seca de las fórmulas líquida y de gel de control se seca primero alrededor de la

10 circunferencia exterior de las gotas, lo que resulta en una película mucho más gruesa, "tipo rango de montaña" en esa zona. Por lo tanto, hay sustancialmente menos material depositado en el portaobjetos en las regiones interiores al rango de montaña y las películas no son uniformes en el espesor a través de su zona. Las películas de control

15 también demuestran una estructura aglomerada de varias sub-partículas pequeñas cuyo tamaño es en micrones y aglomerados de sub-partículas. En comparación, la película seca del Ejemplo 3 de formulación de gel se seca de manera uniforme en toda su superficie, ya no desde los bordes, y aunque se observan algunos aglomerados más grandes de partículas más pequeñas, en general es más densa y más uniforme a través de toda su zona.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de gel para la aplicación a la piel que comprende un agente queratolítico y que comprende una nitrocelulosa en una cantidad entre el 0,25 % y el 0,50 % (p/p) y en la que la composición comprende éter en una cantidad entre el 6 % (p/p) y el 10 % (p/p), que forma una película al contacto con la piel adecuada para formar una barrera protectora para el agente queratolítico durante un periodo de tiempo necesario para proporcionar el tratamiento a la piel.
2. La composición de gel de la reivindicación 1, en la que el éter está presente en una cantidad entre el 6 % y el 7 % (p/p).
3. La composición de gel de la reivindicación 1, en la que el agente queratolítico se elige de ácido salicílico, ácido ascórbico, pantotenato cálcico, ácido acético glacial, ácido láctico, resina de podofilina y cloruro de cinc o combinaciones de los mismos.
4. La composición de gel de la reivindicación 3, en la que el agente queratolítico es ácido salicílico.
5. La composición en gel de la reivindicación 4, en la que el ácido salicílico está presente en una cantidad hasta el 17 % (p/p).
6. La composición en gel de la reivindicación 5, en la que el ácido salicílico está presente en una concentración entre el 5 % (p/p) y el 17 % (p/p).
7. La composición de gel de la reivindicación 1, que comprende un anestésico.
8. Un dispensador para administrar una composición para tratar una enfermedad de la piel en un sujeto en el que el dispensador comprende una composición de gel de la reivindicación 1 en un depósito en comunicación con un medio dispensador y un medio para retardar la evaporación de materiales volátiles en la composición antes de su aplicación a un sujeto.
9. El dispensador de la reivindicación 8 en forma de un dispositivo de tipo bolígrafo.
10. El dispensador de la reivindicación 8, en el que el medio para retardar la evaporación de materiales volátiles es una bolsa que se cierra después de que el dispensador se coloque en su interior.
11. El dispensador de la reivindicación 8, en el que la bolsa comprende una película de barrera.
12. El dispensador de la reivindicación 8, en el que el medio para retardar la evaporación de materiales volátiles es la colocación de un mecanismo de sellado entre el depósito y el medio dispensador.

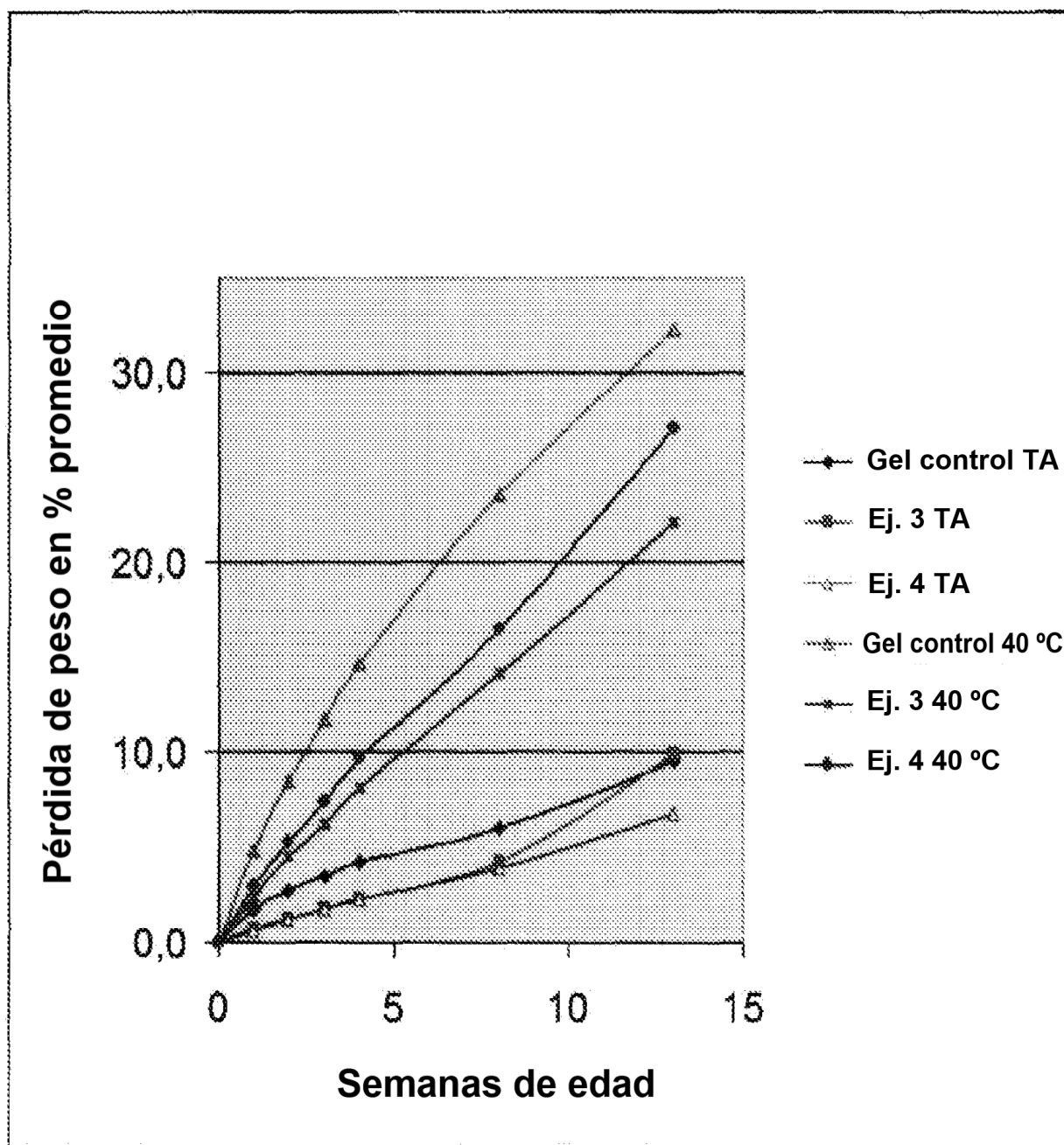


Fig. 1

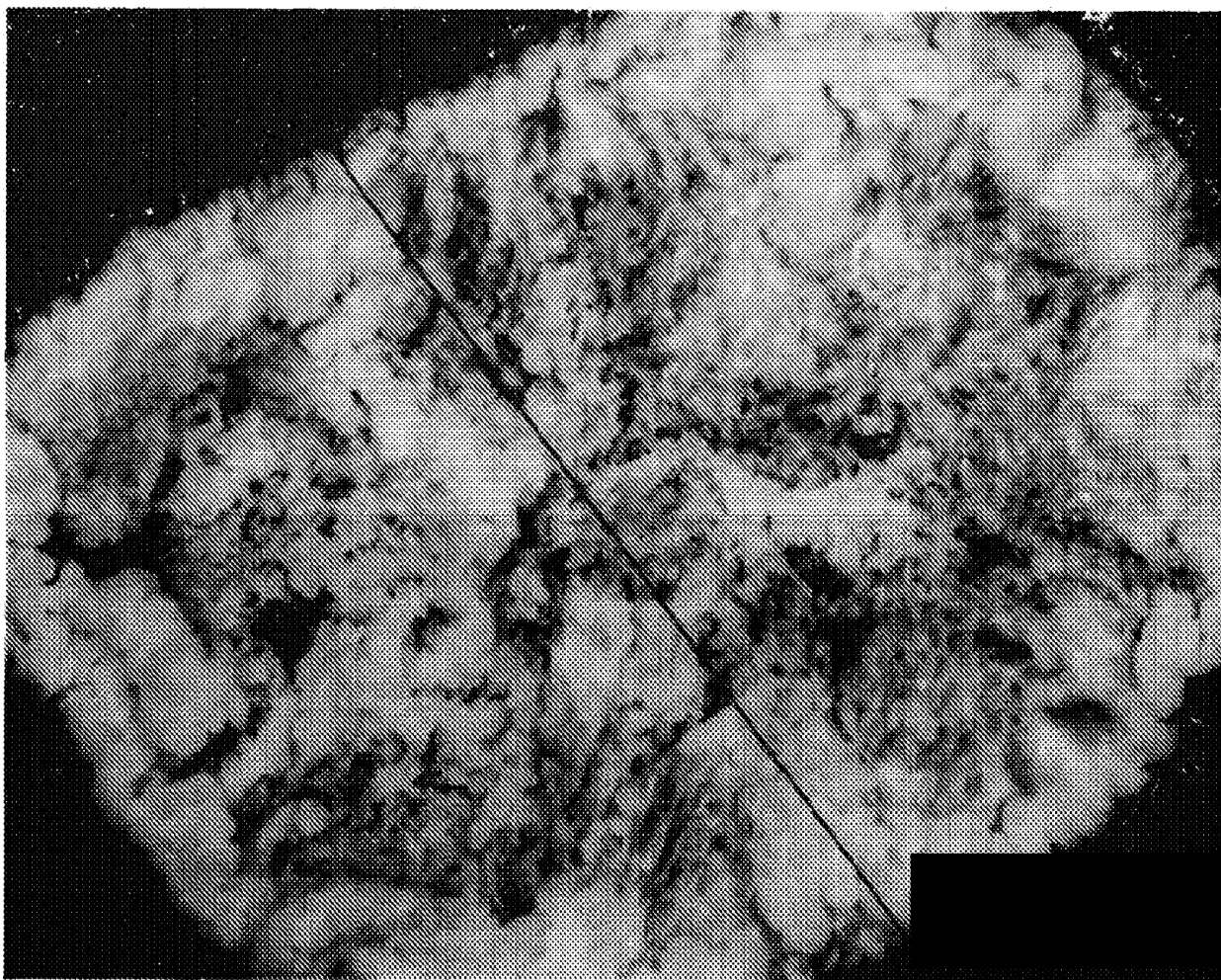


Fig. 2

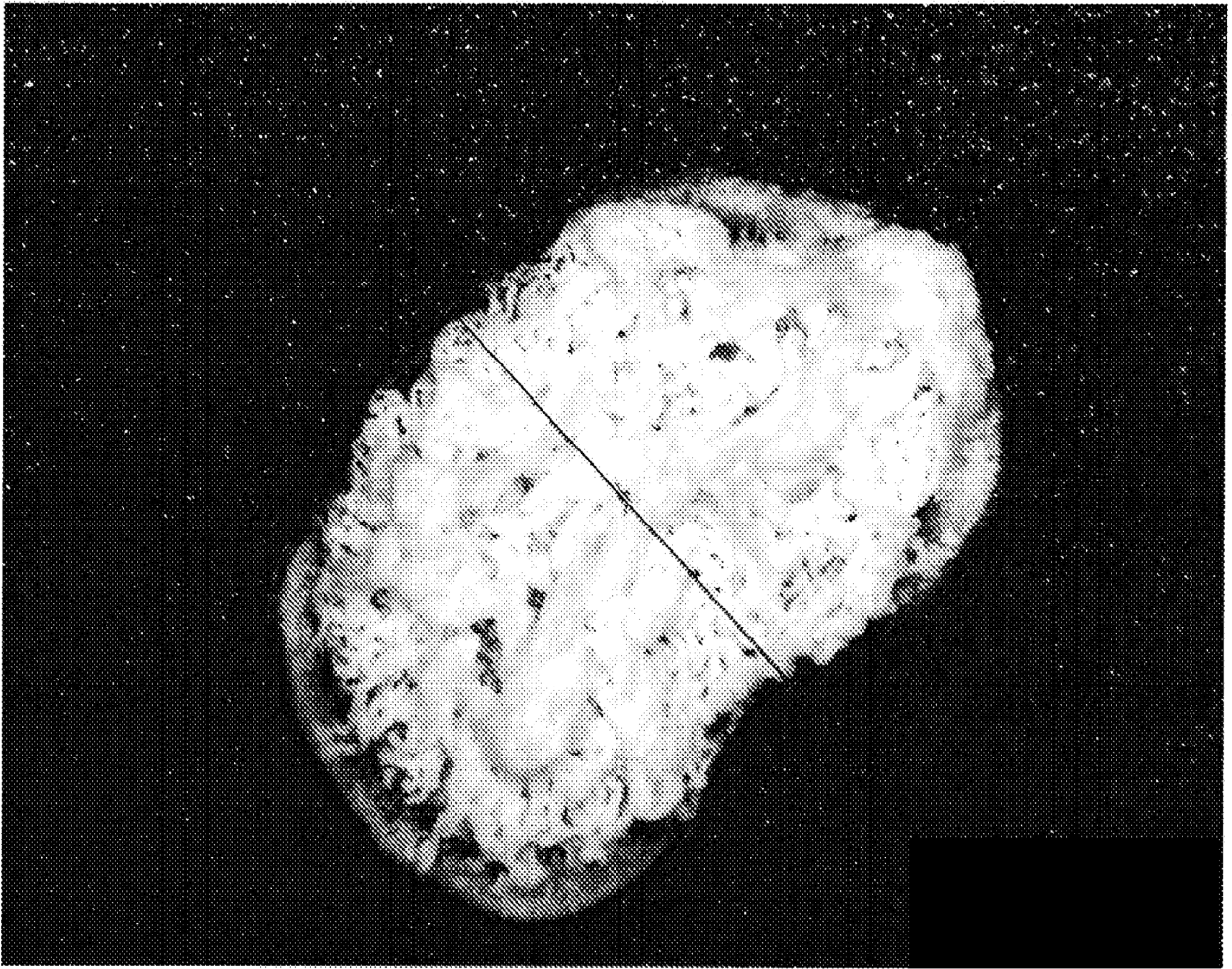


Fig. 3



Fig. 4