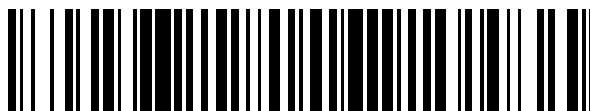


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 178**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**C08L 101/14** (2006.01)

**A61K 38/39** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2011 PCT/CN2011/000462**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12126140**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2011 E 11861767 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 2689774**

54 Título: **Composiciones de hidrogel inversamente termorreversible**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.06.2019**

73 Titular/es:  
**BRODA TECHNOLOGIES CO., LTD (100.0%)  
Room 505, 299 Jingang Road, Pudong  
Shanghai 201206, CN**

72 Inventor/es:  
**LU, SHAOXIANG y  
LU, JEFFREY**

74 Agente/Representante:  
**CAMPello ESTEBARANZ, Reyes**

**Observaciones:**

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

ES 2 717 178 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones de hidrogel inversamente termorreversible

### 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible útiles en una diversidad de productos y aplicaciones farmacéuticas y cosméticas, y en particular, composiciones de hidrogel útiles en aplicaciones tópicas y/o en las mucosas, tales como esofágica, ótica, vaginal, rectal, oftálmica, y tratamientos de trastornos e imperfecciones de la piel, así como a métodos para preparar y usar dichas composiciones de hidrogel y a kits que contienen dichas composiciones de hidrogel.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 El campo de la aplicación de principios activos por vía tópica a seres humanos y animales es, por supuesto, un amplio y comprende, por ejemplo, la aplicación de principios activos con fines farmacéuticos y cosméticos. Es específicamente deseable proporcionar dichas composiciones en una forma de hidrogel inversamente termorreversible, que permanece en contacto con el objetivo aplicado y tiene una liberación controlada o sostenida de principios activos durante un periodo prolongado de tiempo. La forma de gel de las composiciones de hidrogel
- 20 inversamente termorreversible parece ofrecer el mejor potencial en términos de facilidad de fabricación para el relleno, evitando la posible recristalización o sedimentación de los principios activos durante el almacenamiento, una distribución fácil y uniforme durante la aplicación, un tiempo de residencia prolongado, y liberación controlada o sostenida de principios activos.
- 25 Se conocen sistemas gelificantes inversamente termorreversibles en los que la viscosidad de la solución aumenta y disminuye con un aumento y una disminución de la temperatura, respectivamente. Dicho sistema presenta una transición de solución a gel (sol-gel) que transforma una solución de baja viscosidad en una forma de gel de mayor viscosidad a medida que aumenta la temperatura, con aumentos continuos de la temperatura, el sistema gelificado experimenta entonces una transición de gel a solución (gel-sol) que transforma el sistema gelificado de nuevo en
- 30 una solución líquida. Dichos sistemas gelificantes inversamente termorreversibles son útiles siempre que sea deseable manipular una composición en estado líquido, y/o el rendimiento de la composición en forma de gel.

Un material conocido con estas propiedades es un hidrogel inversamente termorreversible que utiliza copolímeros de bloques solubles en agua de óxido de polietileno y óxido de polipropileno disponibles comercialmente como

35 Pluronic® de BASF (Ludwigshafen, Alemania) y genéricamente conocidos como Poloxámeros. Generalmente, aproximadamente el 20% p/p de la solución acuosa de Pluronic® F127 es líquida cuando está por debajo de aproximadamente 25°C o se calienta a temperaturas superiores a 70°C, pero se convierte en forma de gel y presenta una viscosidad máxima en el intervalo de 30-60°C (véase el boletín técnico de BASF de 2006 titulado "Pluronic® F127 surfactant viscosity as a function of temperature & concentration"; y en abril de 2010 "Lutrol® L y

40 Lutrol® Grados F"). Típicamente, se necesitan concentraciones del polímero Pluronic® F127 de al menos el 18-20% en peso para producir una temperatura de transición sol-gel en un intervalo de aproximadamente 25°C de temperatura ambiente. Para disminuir la temperatura de transición sol-gel deseada adicionalmente por debajo de 25°C, se debe usar una mayor concentración de polímero de Poloxámero, que a su vez aumenta la viscosidad de la solución y da como resultado una interacción fisiológica desfavorable durante el uso. La libertad de usar polímeros

45 de Poloxámero con temperaturas de transición sol-gel ajustables, específicamente, a temperaturas por debajo de aproximadamente 25°C sin emplear concentraciones más altas de polímero, es limitada.

Las patentes de Estados Unidos números 4.188.373, 4.478.822 y 4.474.751 describen el uso de copolímeros de bloques no iónicos de poloxámeros de óxido de polietileno y óxido de polipropileno en composiciones farmacéuticas

50 acuosas. En estos sistemas, la concentración de polímero se ajusta para dar la temperatura de transición sol-gel deseada. Sin embargo, se necesitan concentraciones del polímero de poloxámero de al menos el 18-20% en peso para producir una composición que presente tal transición a temperaturas comercial o fisiológicamente útiles. Además, las soluciones que contienen más del 18-20% en peso de copolímero de bloques a la temperatura de transición sol-gel deseada son típicamente muy viscosas incluso en el estado "líquido". Además, las altas

55 concentraciones poliméricas pueden causar las interacciones fisiológicas desfavorables del propio material con el tejido objetivo durante el uso.

La patente de Estados Unidos número 5.256.396 de Piechota *et al.* describen una composición oral de un principio activo dispersable en agua con el uso de Pluronic F127. Estas composiciones son líquidos fluidos por debajo de

82°F (27,8°C) y geles cuando se calientan a 82°F (27,8°C).

La patente de Estados Unidos número 5.252.318 de Joshi *et al* describen composiciones gelificantes reversibles que comprenden una mezcla de un polímero gelificante sensible al pH y un polímero gelificante termosensible, tal como Pluronic F 127. El ajuste de la temperatura de transición sol-gel se ha logrado a una concentración de polímero Pluronic F127 relativamente baja ante un cambio simultáneo de temperatura y pH.

La patente de Estados Unidos número 6.316.011 de Ron *et al* describen una composición gelificante inversamente termosensible que comprende un copolímero de bloques terminalmente modificados de óxido de polietileno y óxido de polipropileno, gelificando inversamente la composición a una temperatura en el intervalo de 22°C a 40°C. El documento WO2010/006376 describe composiciones que comprenden aceite de árbol de té y métodos para la prevención y el tratamiento del cáncer. El documento CN 1869128 describe un sistema de gel de tipo instantáneo de detección de temperatura.

15 La técnica anterior se centra principalmente en las composiciones de hidrogel inversamente termorreversible que se encuentran en estado líquido a temperatura ambiente o inferior, y posteriormente se transforman en una forma de gel cuando se calientan a temperatura corporal después de la aplicación, y tienen que emplear una alta concentración de polímero. Sin embargo, para muchos productos y aplicaciones farmacéuticas y cosméticas, una composición de hidrogel en forma de gel es más preferida en condiciones de uso. Además, el estado líquido de dichos sistemas a temperatura ambiente presenta muchos desafíos con respecto a la solubilidad y/o estabilidad de principios activos poco solubles o insolubles en dichas soluciones líquidas acuosas. Por ejemplo, el uso de ácido salicílico y sus derivados para tratar la caspa, el acné, las arrugas de la piel, la pigmentación de la piel, las verrugas, las pecas o los problemas relacionados con la piel se conoce bien en la preparación de formulaciones dermatológicas y cosméticas. El ácido salicílico y sus derivados normalmente están en forma cristalina y no son lo suficientemente solubles en agua o aceites utilizados tradicionalmente en preparaciones cosméticas y dermatológicas. Los problemas típicos que se producen cuando se usa ácido salicílico y sus derivados en la fabricación de productos dermatológicos y cosméticos son que el ácido salicílico y sus derivados tienden a cristalizarse en diversas composiciones, lo que reduce significativamente la biodisponibilidad del ácido salicílico y sus derivados para tratar o prevenir los problemas de piel mencionados anteriormente. Además, el ácido salicílico y sus derivados proporcionan formulaciones que forman cristales en reposo y precipitan en la solución, que son desagradables con respecto a la textura y aspecto desde el punto de vista del consumidor.

Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de composiciones de hidrogel mejoradas que contengan copolímeros de bloques solubles en agua de óxido de polietileno y óxido de polipropileno, particularmente composiciones de hidrogel inversamente termorreversible que contienen dichos copolímeros de bloques de óxido de polietileno y óxido de polipropileno, que tienen forma de gel extendida en condiciones de uso, específicamente a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, y tienen una solubilidad y/o estabilidad aceptables o mejoradas para principios activos poco solubles o insolubles a una concentración polimérica relativamente baja, útiles para productos y aplicaciones farmacéuticas y cosméticas, y que se pueden aplicar con un gel sensible a cizallamiento con consistencia para, por ejemplo, tejidos tópicos o mucosos.

Un objeto de la presente invención es superar las limitaciones de la técnica anterior y cubrir las necesidades.

### Resumen de la invención

45 La presente invención proporciona una composición de hidrogel inversamente termorreversible que comprende, en porcentaje en peso de la composición total:

50 (a) aproximadamente el 5-25% de un copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno; y  
(b) aproximadamente el 0,05-10% de al menos un adyuvante gelificante asociativo, teniendo dicho adyuvante gelificante asociativo una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml a 20°C, y puede formar complejos intermoleculares solubles en agua con dicho copolímeros de bloques solubles en agua en agua,

55 en la que la composición tiene una temperatura de transición sol-gel ajustable en un intervalo de aproximadamente 4-45°C, y

en la que el copolímero de bloque soluble en agua es un copolímero tribloque que tiene la fórmula general de HO-(EO)<sub>a</sub>(PO)<sub>b</sub>(EO)<sub>a</sub>-H, donde (EO)<sub>a</sub> es un bloque de óxido de polietileno, (PO)<sub>b</sub> es un bloque de óxido de polipropileno, a está en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 150, y b está en el intervalo de aproximadamente

35 a aproximadamente 70;

en la que el adyuvante es un alcohol graso oxialquilado seleccionado del grupo que consiste en lauret-2, lauret-3, lauret-4, lauret-5, y lauret-6; olet-2, olet-5, y olet-10,

o

5 un alcohol alquílico oxialquilado seleccionado del grupo que consiste en paret-2 C<sub>12-13</sub>, paret-3 C<sub>12-13</sub>, paret-4 C<sub>12-13</sub>, paret-5 C<sub>12-13</sub>, y paret-6 C<sub>12-13</sub>,

o

un éster de alcohol graso oxialquilado seleccionado del grupo que consiste en adipato de di-PPG-2 miret-9, adipato de di-PPG-2 miret-10, y adipato de di-PPG-2 miret-11.

10

Una composición de hidrogel inversamente termorreversible de la presente invención tendrá deseablemente propiedades bioadhesivas o mucoadhesivas. Preferentemente, la composición estará en forma de un gel o un líquido. Más preferiblemente, la composición de hidrogel existirá como una forma de gel o estará en una forma líquida que sea capaz de gelificar en contacto con el tejido dérmico o mucoso.

15

En su sentido más amplio, la presente invención se refiere a una composición de hidrogel inversamente termorreversible que comprende, en porcentaje en peso de la composición total:

20 (a) aproximadamente el 5-25% de un copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno; y

(b) aproximadamente el 0,05-10% de al menos un adyuvante gelificante asociativo, teniendo dicho adyuvante gelificante asociativo una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml, preferiblemente 0,3 g/100 ml a 20°C, y puede formar complejos intermoleculares solubles en agua con dicho copolímeros de bloques solubles en agua en agua.

25

La presente invención se refiere además a una composición de hidrogel inversamente termorreversible, que tiene una temperatura de transición sol-gel ajustable en el intervalo de aproximadamente 4-45°C, preferiblemente de aproximadamente 8-40°C.

30 La presente invención se refiere además a una composición de hidrogel inversamente termorreversible, que tiene una forma de gel en el intervalo de temperatura de aproximadamente 4-50°C, preferiblemente de aproximadamente 8-45°C.

35 La presente invención se refiere además a una composición de hidrogel que tiene características mejoradas de flujo y gelificación con bajo contenido de sólidos. La composición demuestra una excelente bioadhesión y es útil para una diversidad de productos y aplicaciones farmacéuticas y cosméticas, y en particular, para aplicaciones tópicas y/o en las mucosas útiles, tales como esofágicas, óticas, vaginales, rectales, oftálmicas y el tratamiento de trastornos e imperfecciones de la piel.

40 La presente invención también se refiere a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible que tienen una capacidad mejorada para solubilizar y/o estabilizar una cantidad eficaz de principios activos poco solubles o insolubles en agua.

45 La presente invención también se refiere a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible que tienen una capacidad mejorada para dispersar y/o suspender principios activos de otro modo insolubles.

La presente invención también se refiere a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible útiles en productos y aplicaciones farmacéuticas y cosméticas para una liberación controlada o sostenida de principios activos.

50

Aún así, la presente invención también se refiere a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible con una estética mejorada.

55 Por lo tanto, la presente invención se refiere además a un método y kits para preparar y administrar composiciones de hidrogel inversamente termorreversible farmacéuticas y cosméticas para aplicaciones tópicas y/o a las mucosas, que comprenden las etapas de preparar y proporcionar una composición de hidrogel farmacéutica y cosmética en el vehículo de hidrogel, y la aplicación de la composición de hidrogel a las membranas mucosas. La composición de hidrogel se aplica a la diana tópica y/o mucosa, en una cantidad suficiente para administrar una cantidad no tóxica y farmacológicamente eficaz del medicamento farmacéutico y/o del principio activo cosmético en el sitio deseado de

tratamiento y/o de cuidado/belleza para una liberación controlada o sostenida de una diversidad de medicamentos farmacéuticos y/o principios activos cosméticos.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

5

La presente invención se refiere a una composición de hidrogel inversamente termorreversible, que comprende un copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, y al menos un adyuvante gelificante asociativo, que tiene una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml, preferiblemente menos de 0,3 g/100 ml a 20°C, y que puede formar complejos intermoleculares solubles en agua con dicho copolímero de bloques hidrosoluble en agua.

10

La presente invención se refiere además a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible, que tienen una temperatura de transición sol-gel ajustable en el intervalo de aproximadamente 4-45°C, preferiblemente de aproximadamente 8-40°C, que comprenden un copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, y al menos un adyuvante gelificante asociativo, que tiene una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml, preferiblemente menos de 0,3 g/100 ml a 20°C, y que puede formar complejos intermoleculares solubles en agua con dicho copolímero de bloques hidrosoluble en agua.

15

La presente invención se refiere además a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible, que tienen una temperatura de transición sol-gel ajustable en el intervalo de aproximadamente 4-45°C, preferiblemente de aproximadamente 8-40°C, que comprenden un copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, y al menos un adyuvante gelificante asociativo, que tiene una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml, preferiblemente menos de 0,3 g/100 ml a 20°C, y que puede formar complejos intermoleculares solubles en agua con dicho copolímero de bloques hidrosoluble en agua, y una cantidad eficaz de al menos un medicamento farmacéutico.

20

25

La presente invención se refiere además a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible, que tienen una temperatura de transición sol-gel ajustable en el intervalo de aproximadamente 4-45°C, preferiblemente de aproximadamente 8-40°C, que comprenden un copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, y al menos un adyuvante gelificante asociativo, que tiene una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml, preferiblemente menos de 0,3 g/100 ml a 20°C, y que puede formar complejos intermoleculares solubles en agua con dicho copolímero de bloques hidrosoluble en agua, y una cantidad eficaz de al menos un principio activo cosmético.

30

35

40

La presente invención se refiere además a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible, que tienen una forma de gel en el intervalo de temperatura de aproximadamente 4-50°C, preferiblemente de aproximadamente 8-45°C, que comprenden un copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, y al menos un adyuvante gelificante asociativo, que tiene una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml, preferiblemente menos de 0,3 g/100 ml a 20°C, y que puede formar complejos intermoleculares solubles en agua con dicho copolímero de bloques hidrosoluble en agua.

45

La presente invención se refiere además a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible, que tienen una forma de gel en el intervalo de temperatura de aproximadamente 4-50 °C, preferiblemente de aproximadamente 8-45 °C, que comprenden un copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, y al menos un adyuvante gelificante asociativo, que tiene una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml, preferiblemente menos de 0,3 g/100 ml a 20°C, y que puede formar complejos intermoleculares solubles en agua con dicho copolímero de bloques hidrosoluble en agua, y una cantidad eficaz de al menos un medicamento farmacéutico.

50

55

La presente invención se refiere además a composiciones de hidrogel inversamente termorreversible, que tienen una forma de gel en el intervalo de temperatura de aproximadamente 4-50 °C, preferiblemente de aproximadamente 8-45 °C, que comprenden un copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, y al menos un adyuvante gelificante asociativo, que tiene una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml, preferiblemente menos de 0,3 g/100 ml a 20°C, y que puede formar complejos intermoleculares solubles en agua con dicho copolímero de bloques hidrosoluble en agua, y una cantidad eficaz de al menos un principio activo cosmético.

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, el término "gel" en referencia a las

presentes composiciones de hidrogel, significa que la composición es un material sólido tipo gelatina que puede tener propiedades que varían de blandas y débiles hasta duras y resistentes. Los geles son sistemas diluidos, que no presentan flujo cuando están en estado estable.

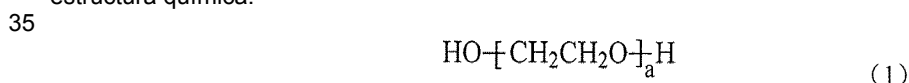
- 5 La temperatura de transición sol-gel o gel-sol se observó como una temperatura de fusión de gel que se determinó visualmente mediante el método de inversión del vial. Los viales de muestra se sumergieron en una posición invertida en un baño de agua y la temperatura se disminuyó o aumentó lentamente. La temperatura de fusión de gel se tomó como el punto donde el gel comenzó a fluir.
- 10 Por gel "inversamente termorreversible" como se usa este término en el presente documento, se entiende que el proceso de gelificación tiene lugar tras un aumento de la temperatura en lugar de una disminución de la temperatura. Esto es contrario a la intuición, ya que la viscosidad en solución típicamente disminuye con un aumento de la temperatura.
- 15 Por "condiciones de uso" como se usa este término en el presente documento, se entiende todas las condiciones a las que es probable que la composición esté expuesta durante su uso, incluso durante el envío y almacenamiento, así como durante el tratamiento médico o el cuidado personal.

Las expresiones "farmacéuticamente aceptable", "fisiológicamente aceptable" y "cosméticamente aceptable" y variaciones gramaticales de las mismas, como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, se refieren a electrolitos (por ejemplo, sales), bases, diluyentes, conservantes, tampones y otros excipientes, se usan indistintamente y representan que los materiales pueden administrarse por vía tópica a la piel humana, esofágica, ótica, vaginal, recta u oftálmica sin producir efectos fisiológicos no deseados, tales como irritación, picazón, escozor, o efectos sistémicos, tales como náuseas, mareos y similares.

25 Todos los porcentajes mencionados en el presente documento son porcentajes en peso, a menos que se indique de otro modo.

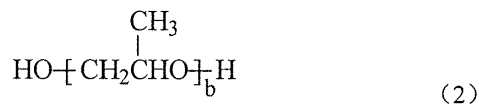
**30 Copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno.**

Los términos "óxido de polietileno", "PEO", "EO", "polietilenglicol" y "PEG" se usan de manera intercambiable para describir la presente invención, y se refieren al polímero sintético de óxido de etileno representado por la siguiente estructura química:



en la que a es un número entero que representa el número promedio de unidades de repetición de monómeros.

40 Los términos "óxido de polipropileno", "PPO", "PO", "polipropilenglicol" y "PPG" se usan de manera intercambiable para describir la presente invención, y se refieren al polímero sintético de óxido de propileno representado por la siguiente estructura química:



en la que b es un número entero que representa el número promedio de unidades de repetición de monómeros.

45 El copolímero de bloques de óxido de polietileno y óxido de polipropileno se refiere a un copolímero sintético de bloque de óxido de polietileno (Fórmula 1) y bloque de óxido de polipropileno (Fórmula 2), de pesos moleculares variables, y de varios tipos, que varían de copolímeros lineales multi-bloque, copolímeros de bloques injertados de cadena lateral, y copolímeros de bloques hiperramificados a copolímeros de bloques en forma de estrella; los

50 copolímeros de bloques de óxido de polietileno y óxido de polipropileno también comprenden copolímeros de bloques terminalmente modificados y de cadena extendida de diversos tipos.

Los copolímeros de bloques solubles en agua de interés particular de la presente invención son los copolímeros de bloques que comprenden al menos dos bloques de óxido de polietileno de fórmula,  $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_a-$ , y al menos un

55 bloque de óxido de polipropileno de fórmula,  $-\text{[CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}]_b-$ , donde a y b son cada uno números enteros en el intervalo de aproximadamente 10-150, que representan el número promedio de unidades de repetición de

monómeros en el polímero.

Los copolímeros de bloques solubles en agua ejemplares que comprenden al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno de la presente invención son copolímeros tribloque disponibles comercialmente con el nombre comercial PLURONIC®, también conocidos como poloxámero de BASF Corporation, Mount Olive, N.J. Un polímero de poloxámero preferido, que tiene la fórmula general de HO-(EO)<sub>a</sub>(PO)<sub>b</sub>(EO)<sub>a</sub>-H, es PLURONIC® F127 (también conocido como Poloxámero 407) con valores promedio de a en aproximadamente 101, y b en aproximadamente 56, y PLURONIC® F108 (también conocido como Poloxámero 338) con valores promedio de a en aproximadamente 141, y b en aproximadamente 44, respectivamente.

Otros ejemplos de copolímeros de bloques solubles en agua que comprenden al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno de la presente invención son el copolímero lineal multibloque, que tienen la fórmula general de HO-[(PO)<sub>b</sub>(EO)<sub>a</sub>]<sub>m</sub>(PO)<sub>c</sub>[(EO)<sub>a</sub>(PO)<sub>b</sub>]<sub>m</sub>-H, donde (EO)<sub>a</sub> es un bloque de óxido de polietileno, y (PO)<sub>b</sub> o (PO)<sub>c</sub> es un bloque de óxido de polipropileno, a, b y c son cada uno números enteros en el intervalo de aproximadamente 10-150, y m es el valor entero mayor de 0.

Otros copolímeros multibloque solubles en agua de la presente invención son copolímeros de bloques de cadena extendida, hiperramificados o con forma de estrella de la fórmula {[A<sub>n</sub>(EO)<sub>a</sub>(PO)<sub>b</sub>(EO)<sub>a</sub>A<sub>n</sub>]E}<sub>m</sub>, donde (EO)<sub>a</sub> es un bloque de óxido de polietileno, y (PO)<sub>b</sub> es un bloque de óxido de polipropileno, A es una unidad de repetición de monómeros, E es un agente extensor de cadena o de reticulación, n es un número entero que varía de 0 a 50, preferiblemente de 1 a 20 (0 a 20 en el caso de materiales no biodegradables), incluso más preferiblemente de 2 a 16 (0 a 16 en el caso de materiales no biodegradables), y m es el número de unidades de repetición en la molécula polimérica y es un número entero igual o superior a 2 (dentro de los límites prácticos, hasta aproximadamente 100.000 o más), que varía preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 500, más preferiblemente de aproximadamente 3 a 100. Por lo tanto, cuando n es 0, la presente invención contempla polímeros de la estructura {[EO)<sub>a</sub>(PO)<sub>b</sub>(EO)<sub>a</sub>]E}<sub>m</sub>.

Otro copolímero de bloques soluble en agua de la presente invención es un copolímero de bloques terminalmente modificado de fórmula general R-G-(EO)<sub>a</sub>(PO)<sub>b</sub>(EO)<sub>a</sub>-G-R, donde (EO)<sub>a</sub> es un bloque de óxido de polietileno, y (PO)<sub>b</sub> es un bloque de óxido de polipropileno, G se selecciona de un grupo que consiste en C-C, C-O, C(O)NH, S-C, C(O)-O, y Si-O, R es alquilo o arilalquilo con una longitud de cadena alquilo en el intervalo de C<sub>6</sub>-C<sub>36</sub>, a es un número entero que varía de 50 a 150, b es un número entero que varía de 35 a 70.

Los copolímeros de bloques solubles en agua ejemplares son los copolímeros de bloques terminalmente modificados de alquilo o arilalquilo que comprenden al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, que son un producto de reacciones de condensación de alcohol con un grupo terminal alquilo o arilalquilo. El grupo alquilo debe tener carácter hidrófobo, tal como butilo, hexilo y similares. Un poloxámero de alquilo puede tener la fórmula general R-[(EO)<sub>a</sub>(PO)<sub>b</sub>(EO)<sub>a</sub>]<sub>m</sub>-R', donde (EO)<sub>a</sub> es un bloque de óxido de polietileno, (PO)<sub>b</sub> es un bloque de óxido de polipropileno, R y R' son los grupos colgantes no polares, tales como alquilo y arilalquilo con una longitud de cadena alquilo en el intervalo de C<sub>6</sub>-C<sub>36</sub>, y m es un número entero que varía de 1-10.

Otros copolímeros de bloques solubles en agua ejemplares de la presente invención son los copolímeros de bloques injertados que comprenden una cadena lateral injertada de al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, que tienen la fórmula general de [A(EO)<sub>a</sub>(PO)<sub>b</sub>(EO)<sub>a</sub>]<sub>m</sub>, donde (EO)<sub>a</sub> es un bloque de óxido de polietileno, (PO)<sub>b</sub> es un bloque de óxido de polipropileno, a y b son cada uno números enteros en el intervalo de aproximadamente 10-150. A es una unidad repetida del esqueleto de los copolímeros que consiste en enlaces vinilo, éster, amida, imida, éter, siloxano y similares, m es el número de unidades repetitivas en la molécula de polímero y es un número entero igual o superior a 2.

Otros copolímeros multibloque solubles en agua de la presente invención son copolímeros de bloques de cadena extendida de poliéster de la fórmula {[A<sub>n</sub>(EO)<sub>a</sub>(PO)<sub>b</sub>(EO)<sub>a</sub>A<sub>n</sub>]E}<sub>m</sub>, donde (EO)<sub>a</sub> es un bloque de óxido de polietileno, (PO)<sub>b</sub> es un bloque de óxido de polipropileno, A es una unidad de repetición de monómeros, (EO)<sub>a</sub> es un bloque de óxido de polietileno, y (PO)<sub>b</sub> es un bloque de óxido de polipropileno como se define previamente, E es un agente extensor de cadena o de reticulación, n es un número entero que varía de 0 a 50, preferiblemente de 1 a 20 (0 a 20 en el caso de materiales no biodegradables), incluso más preferiblemente de 2 a 16 (0 a 16 en el caso de materiales no biodegradables), y m es el número de unidades de repetición en la molécula polimérica y es un número entero igual o superior a 2 (dentro de los límites prácticos, hasta aproximadamente 100.000 o más), que varía preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 500, más preferiblemente de aproximadamente 3 a 100.

Por lo tanto, cuando n es 0, la presente invención contempla polímeros de la estructura  $\{[(EO)_a(PO)_b(EO)_a]E\}_m$ .

Las unidades de repetición de monómeros que pueden derivarse de un ácido hidroxicarboxílico alifático o un éster relacionado, lactona, éster dimérico, carbonato, anhídrido, dioxanona, amida o monómero relacionado, y preferiblemente derivarse de un ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico alifático o éster relacionado, tal como las unidades derivadas de las siguientes: incluyendo, por ejemplo, ácido láctico, lactida, ácido glicólico, glicólida o un ácido hidroxil carboxílico alifático relacionado, éster (lactona), ácido dimérico o compuesto relacionado tal como, por ejemplo,  $\beta$ -propiolactona,  $\epsilon$ -caprolactona,  $\delta$ -glutarolactona,  $\delta$ -valerolactona,  $\beta$ -butirolactona, pivalolactona,  $\alpha,\alpha$ -dietilpropiolactona, carbonato de etileno, carbonato de trimetileno,  $\gamma$ -butirolactona, p-dioxanona, 1,4-dioxepan-2-ona, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dimetil-1-4-dioxano-2,5-diona, ésteres cíclicos del ácido  $\alpha$ -hidroxibutírico, ácido  $\alpha$ -hidroxivalérico, ácido  $\alpha$ -hidroxiisovalérico, ácido  $\alpha$ -hidroxicaproico, ácido  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -etilbutírico, ácido  $\alpha$ -hidroxiisocaproico, ácido  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil valérico, ácido  $\alpha$ -hidroxiheptanoico, ácido  $\alpha$ -hidroxiesteárico, ácido  $\alpha$ -hidroxilignocérico, ácido salicílico y mezclas de los mismos. Se prefiere el uso de  $\alpha$ -hidroxiácidos y sus correspondientes ésteres diméricos cíclicos, especialmente lactida, glicolida y caprolactona en la presente invención.

Se observa que al usar algunos de los monómeros descritos de acuerdo con la presente invención, las unidades monoméricas que se producen no son específicamente grupos éster, pero pueden incluir grupos tales como grupos carbonato (policarbonatos), aminoácidos (que producen poliamidas) y otros grupos relacionados que se derivan de los monómeros descritos anteriormente o que contienen un grupo nucleófilo y un grupo electrófilo y pueden polimerizarse. Se entenderá que el término poliéster abarcará polímeros que se derivan de todos los monómeros anteriores, prefiriéndose aquellos que realmente producen unidades de éster.

Los términos "poli(ácido hidroxicarboxílico)" o "poli(ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico)" son términos utilizados para describir ciertos bloques de poliéster A de los bloques múltiples  $\{[A_n(BCB)A_n]E\}_m$  usados en las composiciones poliméricas de acuerdo con la presente invención, donde A es una unidad de poliéster polimérico derivado de un ácido hidroxicarboxílico alifático o un éster relacionado o un éster dimérico, y se deriva preferiblemente de un ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico alifático o un éster relacionado, incluyendo un éster dimérico cíclico, tales como, por ejemplo, ácido láctico, lactida, ácido glicólico, glicolida o un ácido hidroxicarboxílico alifático relacionado o éster (lactona) tal como, por ejemplo,  $\epsilon$ -caprolactona,  $\delta$ -glutarolactona,  $\delta$ -valerolactona,  $\gamma$ -butirolactona y mezclas de los mismos, entre muchos otros como se expone en el presente documento. Se prefiere el uso de  $\alpha$ -hidroxiácidos y sus correspondientes ésteres diméricos cíclicos, especialmente lactida y glicolida en la presente invención.

Otros componentes terminalmente modificados adecuados pueden incluir, pero sin limitación, polímeros ionizables. Los polímeros ionizables de la presente invención incluyen polímeros lineales, ramificados y/o reticulados. Son de particular interés los polímeros de carboxivinilo de monómeros tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido etacrílico, ácido fenilacrílico, ácido pentenoico y similares. El poli(ácido acrílico) y sus sales es un polímero carboxivinilo preferido. Se pueden usar uno o más polímeros poli(carboxivinilo) en la composición de polioxialquileno de la presente invención. También se contemplan copolímeros, tales como, únicamente a modo de ejemplo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico.

No hace falta decir que un experto en la técnica se encargará de seleccionar el copolímero de bloques soluble en agua apropiado, que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, de modo que las propiedades ventajosas de la composición de hidrogel de acuerdo con la presente invención no se vean afectadas, o no sustancialmente, de forma adversa.

#### 45 Adyuvante gelificante asociativo

El término "adyuvante gelificante asociativo" se refiere a un grupo seleccionado de agentes que modifica el efecto gelificante de otros agentes gelificantes y que al mismo tiempo tiene pocos efectos directos, si los hay, cuando se administran por sí mismos. Por naturaleza, los propios adyuvantes gelificantes asociativos tienen una solubilidad en agua muy limitada, y típicamente tienen una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml, preferiblemente menos de 0,3 g/100 ml a 20°C, y no son capaces de viscosificar o gelificar en agua cuando están presentes en el agua por sí mismos.

Con los polímeros de poloxámero actualmente disponibles en el mercado, la capacidad de obtener una transición sol-gel a una temperatura inferior deseada que la temperatura ambiente es limitada mientras se mantienen los polímeros a una concentración relativamente baja. Al mismo tiempo, con un bajo contenido de sólidos en la composición, es crucial para el sistema poder transportar y estabilizar una cantidad eficaz de principios activos para una liberación controlada y sostenida de principios activos.



Por ejemplo, se necesita aproximadamente un 20% p/p de Pluronic® F 127 en agua para tener una temperatura de transición sol-gel a aproximadamente 25°C. Para extender la temperatura de transición sol-gel muy por debajo de 25°C, se debe usar una mayor concentración de copolímero de bloques. De hecho, se necesita hasta el 35% p/p de Pluronic® F 127 para tener una temperatura de transición sol-gel a aproximadamente 8°C. En contraste, solo se

- 5 necesita aproximadamente el 18,5% de Pluronic® F 127 en combinación con aproximadamente el 8% de lauret-4 para tener la misma temperatura de transición sol-gel. Debido a la muy reducida concentración de polímero, la viscosidad de la solución es mucho menor, y el hidrogel resultante es menos pegajoso, tiene mucho menos residuo, mejor propiedad sensible al cizallamiento y efectos cosméticos.
- 10 De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto sorprendentemente que la eficacia de gelificación de los copolímeros de bloques solubles en agua, que comprenden al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, se ha mejorado en gran medida mediante la adición de una pequeña cantidad de al menos un adyuvante gelificante asociativo. Se ha descubierto que, aunque la cantidad relativa de polímeros utilizados para formar un gel inversamente termorreversible a la temperatura deseada se ha reducido en gran
- 15 medida, las composiciones de hidrogel resultantes tienen una capacidad mejorada para solubilizar y/o estabilizar una cantidad eficaz de medicamentos farmacéuticos y principios activos cosméticos que son poco solubles o insolubles en agua.

También se ha descubierto sorprendentemente que las temperaturas de transición sol-gel de dichas composiciones

20 de hidrogel inversamente termorreversibles, que comprenden copolímeros de bloque que comprenden al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, de la presente invención, pueden regularse en un intervalo de temperaturas relativamente amplio en condiciones de uso incorporando una cantidad eficaz de al menos un adyuvante gelificante asociativo. La capacidad de ajustar la temperatura de transición sol-gel de las composiciones de hidrogel en un amplio intervalo de temperaturas de condiciones de uso con una

25 concentración de polímero relativamente baja supera las limitaciones de la técnica anterior y es importante y muy útil siempre que sea deseable en estado líquido o forma de gel desde un punto de vista de rendimiento o manipulación. En particular, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, cosméticas y de cuidado personal, que tienen las propiedades expuestas anteriormente, para la administración de una cantidad eficaz de principios activos con liberación controlada o sostenida.

30 Si bien no desea vincularse a ninguna teoría particular, se propone en el presente documento que las interacciones intermoleculares, tales como la interacción de enlace de hidrógeno, entre el adyuvante gelificante asociativo y el copolímero de bloques soluble en agua, que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno, dan como resultado la formación de complejos intermoleculares solubles en agua,

35 que son responsables de la observación de la eficacia de gelificación mejorada de la presente invención.

Los ejemplos del adyuvante gelificante asociativo incluyen, pero sin limitación, alcohol graso oxialquilado, ésteres de alcohol graso oxialquilado, alcohol alquílico oxialquilado, ésteres de alcohol alquílico oxialquilado; alcohol alquilarílico oxialquilado, ácido hidroxicarboxílico alifático, éster de ácidos hidroxicarboxílicos alifáticos, ésteres aromáticos de

40 ácido hidroxibólico de ácido hidroxibólico aromático, poli(ácido hidroxicarboxílico), ésteres de sorbitán oxialquilados, triglicéridos oxialquilados, ésteres de glicerilo oxialquilados, ésteres de sorbitol oxialquilado, ésteres de polioliol, éster de sorbitán y similares.

Los adyuvantes gelificantes asociativos para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, lauret-2,

45 lauret-3, lauret-4, lauret-5, lauret-6, y similares; Olet-2, Olet-5, Olet-10, y similares; paret-2 C<sub>12-13</sub>, paret-3 C<sub>12-13</sub>, paret-4 C<sub>12-13</sub>, paret-5 C<sub>12-13</sub>, paret-6 C<sub>12-13</sub>, y similares; adipato de di-PPG-2 miret-9, adipato de di-PPG-2 miret-10, adipato de di-PPG-2 miret-11, y similares; ácido salicílico y sus derivados; metil-, etil-, propil-, butilparabenos; y similares.

50 Un aspecto importante de la presente invención es que la temperatura de transición sol-gel de las composiciones de hidrogel se puede regular en el intervalo de temperatura de aproximadamente 4-45°C, preferiblemente de aproximadamente 8-40°C, ajustando la relación relativa del copolímero de bloques soluble en agua con respecto al adyuvante gelificante asociativo a una concentración de polímero relativamente baja. Dicha capacidad para ajustar la temperatura de transición sol-gel de la composición de hidrogel supera las limitaciones de la técnica anterior y es

55 importante y muy útil siempre que sea deseable en un estado fluido o de gel desde el punto de vista del rendimiento o de la manipulación.

Preferentemente, la composición de hidrogel estará en forma de un gel o un líquido. Mucho más preferiblemente, la composición de hidrogel existirá como un gel o será un líquido que sea capaz de gelificarse tras el contacto con el

tejido dérmico o mucoso.

Para algunas aplicaciones, la ventaja práctica de dicha composición de hidrogel inversamente termorreversible es que la formulación se puede administrar como un líquido que fluye a temperatura ambiente. Tras entrar en contacto con los tejidos corporales, se gelifica, cambiando de este modo sus propiedades de flujo y, lo que es más importante, su depuración del sitio de aplicación se reduce drásticamente.

Para algunas otras aplicaciones, la ventaja práctica de dicha composición de hidrogel inversamente termorreversible es que la formulación puede administrarse como un gel a temperatura ambiente. El bajo contenido en sólidos de la composición de hidrogel de la presente invención posee una característica sensible al cizallamiento y se puede aplicar fácilmente con tejido dérmico o mucoso, y permanece en el sitio durante un periodo prolongado de tiempo para la liberación controlada o sostenida de principios activos.

El estado de gel de la composición de hidrogel de la presente invención no solo facilita la administración de la formulación en algunas aplicaciones deseadas, sino que también ayuda a solubilizar y/o estabilizar principios activos poco solubles o insolubles. Por ejemplo, el uso de ácido salicílico y sus derivados para tratar la caspa, el acné, las arrugas de la piel, la pigmentación de la piel, las verrugas, las pecas o los problemas relacionados con la piel se conoce bien en la preparación de formulaciones dermatológicas y cosméticas. El ácido salicílico y sus derivados normalmente están en forma cristalina y no son lo suficientemente solubles en agua o aceites utilizados tradicionalmente en preparaciones cosméticas y dermatológicas. Los problemas típicos que se producen cuando se usa ácido salicílico y sus derivados en la fabricación de productos dermatológicos y cosméticos son que el ácido salicílico y sus derivados tienden a cristalizarse en diversas composiciones, lo que reduce significativamente la biodisponibilidad del ácido salicílico y sus derivados para tratar o prevenir los problemas de piel mencionados anteriormente. La composición de hidrogel de la presente invención no solo ayuda a solubilizar el ácido salicílico poco soluble y sus derivados, el estado de gel de la composición de hidrogel también evita que el ácido salicílico y sus derivados se cristalicen dentro de las composiciones lo que aumenta significativamente la biodisponibilidad del ácido salicílico y sus derivados para el tratamiento o la prevención de los problemas cutáneos mencionados anteriormente.

Desde el punto de vista del proceso, una composición puede prepararse a bajas temperaturas mientras la composición está en un estado de baja viscosidad. Se espera que la mezcla de ingredientes con baja viscosidad sea más fácil, simplificando de este modo el proceso de fabricación.

Las composiciones de hidrogel de la presente invención presentan muchas ventajas. Debido a la eficiencia de gelificación mejorada en el intervalo de temperatura deseado de las condiciones de uso fisiológicamente apropiadas a una concentración de polímero relativamente baja, forman un gel claro y transparente y poseen el espesor, la emolencia y el efecto cosmético apropiados con un contenido mínimo en sólidos. La composición de hidrogel de la presente invención permanece clara y transparente antes y después del cambio ambiental desencadenante. Además, se forma muy poco residuo tras la deshidratación después de la aplicación, lo que puede ser importante en algunas aplicaciones. Además, las composiciones de hidrogel tienen una capacidad mejorada de solubilización y/o estabilización para aditivos por lo demás insolubles. Se ha descubierto que una amplia diversidad de medicamentos farmacéuticos útiles y principios activos cosméticos que normalmente no son solubles en agua pueden, de hecho, disolverse y/o estabilizarse y/o dispersarse y/o suspenderse en las composiciones de hidrogel de la presente invención. En muchas circunstancias, se puede formular una composición de hidrogel sin alcohol debido a la capacidad mejorada de solubilización y/o estabilización de la composición de hidrogel de la presente invención. En algunos casos, se consideró útil la adición de otros solubilizantes/compatibilizadores auxiliares. Sin embargo, la temperatura de transición sol-gel deseada crítica se mantiene.

La presente invención está relacionada además con un método para preparar la composición de hidrogel, que comprende las etapas de:

- (a) Disolver dicho copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno en agua a la temperatura inferior a 20°C, y
- (b) después, mezclar con al menos un adyuvante gelificante asociativo a una temperatura adecuada para una composición de hidrogel inversamente termorreversible.

No hace falta decir que un experto en la técnica se ocupará de seleccionar los adyuvantes gelificantes asociativos apropiados que sean capaces de formar complejos intermoleculares solubles en agua con copolímero de bloques soluble en agua, que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de

polipropileno, de tal forma que las propiedades ventajosas de la composición de hidrogel de acuerdo con la presente invención no se vean afectadas, o no sustancialmente, de manera adversa.

### Medicamento farmacéutico

- 5 Como apreciarán los expertos en la técnica, las composiciones de hidrogel de la presente invención se pueden utilizar como vehículos de administración farmacológica para administrar una diversidad de fármacos y compuestos de diagnóstico.
- 10 Los fármacos adecuados y los compuestos de diagnóstico para incorporar en las composiciones de administración farmacológica de hidrogel de la presente invención pueden ser compuestos farmacéuticos solubles, poco solubles e insolubles en agua. Los fármacos, agentes terapéuticos o agentes de diagnóstico ejemplares que pueden administrarse por las composiciones de hidrogel de la presente invención incluyen, pero sin limitación:
- 15 (1) Sustancias antibacterianas tales como antibióticos beta-lactámicos, tales como cefoxitina, n-formamidoil-tienamicina y otros derivados de tienamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, carbenicilina, colistina, penicilina G, polimixina B, vancomicina, cefazolina, cefaloridina, quibrorifamicina, gramicidina, bacitricina, sulfonamidas; antibióticos aminoglicosídicos tales como gentamicina, kanamicina, amikacina, sisomicina y tobramicina; ácido nalidíxico y análogos tal como norfloxacin y la asociación antimicrobiana
- 20 fluralanina/pentizidona; nitrofurazonas, y similares;
- (2) Antihistamínicos y descongestivos tales como pirilamina, clorfeniramina, tetrahidrazolina, antazolina, y similares;
- (3) Antiinflamatorios tales como cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, prednisona, metilprednisolona, medrisona, fluorometolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, triamcinolona, indometacina, sulindac, sus sales y sus sulfuros correspondientes, y similares;
- 25 (4) Mióticos y anticolinérgicos tales como ecotiofato, pilocarpina, salicilato de fisostigmina, fluorofosfato de diisopropilo, epinefrina, dipivaloilepinefrina, neostigmina, yoduro de ecotiofato, bromuro de demecario, carbacol, metacolina, betanecol, y similares;
- (5) Midriáticos tales como atropina, homatropina, escopolamina, hidroxianfetamina, efedrina, cocaína, tropicamida, fenilefrina, ciclopentolato, oxifenonio, eucatropina, y similares; y otros fármacos utilizados en el tratamiento de las afecciones y lesiones oculares, tales como
- (6) fármacos antiglaucoma, por ejemplo, betaxalol, pilocarpina, timolol, especialmente la sal maleato y R-timolol y una combinación de timolol o R-timolol con pilocarpina. También se incluyen epinefrina y un
- 30 complejo de epinefrina o profármacos tales como los derivados de bitartrato, borato, clorhidrato y dipivefrina y agentes hiperosmóticos tales como glicerol, manitol y urea;
- (7) Compuestos antiparasitarios y/o compuestos antiprotozoarios tales como ivermectina; pirimetamina, trisulfapirimidina, clindamicina y preparados de corticosteroides;
- (8) Compuestos con actividad antiviral tales como aciclovir, 5-yodo-2'-desoxiuridina (IDU), adenosina arabinósido (Ara-A), trifluortimidina e interferón y agentes inductores de interferones tales como poli I:C;
- 35 (9) Inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como acetazolamida, diclorfenamida, 2-(p-hidroxifenil)tio-5-tiofenosulfonamida, 6-hidroxi-2-benzotiazolsulfonamida y 6-pivaloiloxi-2-benzotiazolsulfonamida;
- (10) Agentes antifúngicos tales como anfotericina B, nistatina, flucitosina, natamicina y miconazol;
- (11) Agentes anestésicos tales como etidocaína, cocaína, henoxinato, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de diclonina, nepaína, clorhidrato de fenacaína, piperocaína, clorhidrato de proparacaína, clorhidrato de tetracaína, hexilcaína, bupivacaína, lidocaína, mepivacaína y pricolaína;
- 40 (12) Agentes de diagnóstico oftálmicos, tales como: (a) Los utilizados para examinar la retina y cloruro-fluoresceína sódica; (b) los utilizados para examinar la conjuntiva, la córnea y el aparato lacrimal, tales como fluoresceína y rosa de bengala; y (c) los utilizados para examinar las respuestas anormales de la pupila tales como metacolina, cocaína, adrenalina, atropina, hidroxianfetamina y pilocarpina;
- (13) Agentes oftálmicos utilizados como auxiliares en cirugía, tales como alfa-quimotripsina, e hialuronidasa;
- (14) Agentes quelatantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y deferoxamina;
- (15) Agentes inmunosupresores y antimetabolitos tales como metotrexato, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina y azatiprina;
- 45 (16) Péptidos y proteínas tales como factor natriurético atrial, factor relacionado con el gen de la calcitonina, hormona luteinizante, hormona liberadora, neuroterisina, péptido intestinal vasoactivo, vasopresina, ciclosporina, toxina botulínica, interferón, sustancia P encefalinas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado del ojo, fibronectina, factor de crecimiento insulínico, y factor de crecimiento mesodérmico;
- 50
- 55

(17) Agentes para el tratamiento del acné, tales como ácido salicílico y sus derivados, azufre, ácido láctico, glicólico, ácido pirúvico, ácido azelaico, urea, resorcinol y N-acetilcisteína, y retinoides, tales como ácido retinoico, y sus derivados, y similares;

(18) Agentes lubricantes tales como hialuronato de sodio o alcohol polivinílico; y

- 5 (19) Combinaciones de los anteriores, tales como antibióticos/anti-inflamatorios, como en sulfato de neomicina-fosfato sódico de dexametazona, terapia antiglaucoma concomitante, tal como maleato de timolol-aceclidina.

10 Como apreciarán los expertos en la técnica, la lista anterior de compuestos farmacéuticos es solo ejemplar. Debido a que las composiciones de administración farmacológica de la presente invención son especialmente adecuadas para su utilización en una amplia diversidad de aplicaciones fisiológicas tales como la administración ocular, oral, nasal, rectal o subcutánea de compuestos farmacéuticos, se puede incorporar una amplia diversidad de medicamentos farmacéuticos. Por consiguiente, la lista anterior de medicamentos farmacéuticos no pretende limitar el alcance de la presente invención y es solo ejemplar.

15 Las composiciones de hidrogel de la presente invención son las más adecuadas para los fármacos que presentan una mala biodisponibilidad, tales como levobunolol, pilocarpina, dipivefrina y otros.

20 Preferiblemente, cuando se utiliza como un vehículo de administración farmacológica de hidrogel para instilación de gotas, administración oral o inyección, las composiciones de hidrogel de la presente invención pueden modificarse para incluir de aproximadamente el 0,0001% al 70%, preferiblemente del 0,001% al 50%, en peso de fármacos o agente de diagnóstico. Para preparar un vehículo de administración farmacológica de hidrogel de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, una cantidad apropiadamente eficaz del compuesto farmacéutico de elección se incorpora simplemente a la composición de hidrogel a la temperatura y pH de la formulación de la composición.

25 Preferiblemente, el compuesto de elección será soluble en la solución o se dispersará homogéneamente. Los compuestos farmacéuticos solubles se disolverán fácilmente en la composición de hidrogel, mientras que los compuestos insolubles se pulverizarán preferiblemente para una dispersión uniforme en todas las composiciones de hidrogel. En este sentido, también se contempla dentro del alcance de la presente invención la incorporación de sistemas de administración farmacológica de micropartículas insolubles o erosionables, tales como las conocidas en la técnica, en las composiciones de hidrogel. De esta manera, los sistemas de administración farmacológica de liberación controlada pueden incorporarse en las composiciones de hidrogel de la presente invención y mantenerse en posición cuando se administran por goteo o inyección.

35 En algunas formas de realización, las composiciones de hidrogel pueden comprender medicinas de hierbas chinas tradicionales o extractos de hierbas chinas. Las medicinas de hierbas chinas tradicionales pueden pulverizarse, dispersarse uniformemente y/o suspenderse en la composición del hidrogel. Las composiciones de hidrogel pueden servir no solo como un medio eficaz de dispersión y/o suspensión como vehículos de administración farmacológica, sino que también son capaces de extraer los activos de hierbas de los diversos medicamentos de hierbas chinas tradicionales.

40 Los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas de hidrogel de la presente invención incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, tensioactivos fisiológicamente tolerables, disolventes, humectantes, emolientes, mejoradores de la penetración, colorantes, fragancias y similares, que se conocen bien en la técnica, y algunos de ellos se describen en el contexto más adelante. Las composiciones de hidrogel tienen preferiblemente un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12. Otras formas de realización preferidas pueden tener un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 10.

45 A continuación se presenta un análisis de aplicaciones y formulaciones farmacéuticas particulares.

50 Aplicaciones esofágicas, de la cavidad bucal y bucales: La composición de hidrogel proporciona un vehículo adecuado para administrar fármacos en el revestimiento esofágico: La formulación de hidrogel de la presente invención se puede aplicar como gotas que se gelifican en contacto con el ojo o como un gel sensible al cizallamiento. Dado que la gelificación se puede lograr con bajas concentraciones de polímero, el desenfoque se puede minimizar con la instilación de gotas; Aplicaciones nasales: La composición de la formulación de hidrogel se puede pulverizar fácilmente a baja temperatura; la posterior gelificación tiene lugar solamente después de la administración de la formulación y solo en el sitio de aplicación; Aplicaciones vaginales/rectales: El hidrogel aumentará el tiempo de residencia de las formulaciones, y evitará la filtración, que es el efecto no deseado típico de las formulaciones actuales.

- Aplicaciones veterinarias: La composición de hidrogel inversamente termorreversible de la presente invención también puede ser útil en el tratamiento, no solo de enfermedades humanas, sino también en tratamientos para el cuidado de animales. Para productos veterinarios, la composición de hidrogel está indicada para la preparación de
- 5 productos dérmicos tópicos, tales como antibacterianos, antifúngicos, antipruríticos y preparaciones antiseborreicas, antiodorizantes y antisépticas/cicatrizantes. Los productos óticos incluirán limpiadores para los oídos con o sin activos, tales como, antifúngicos. Los productos oftalmológicos incluirán humectantes para los ojos o preparaciones antimicrobianas.
- 10 Excipientes de comprimidos o cápsulas de gel: La composición de hidrogel de la presente invención se puede introducir en forma de polvo en el comprimido junto con los principios activos y otros ingredientes. La composición de hidrogel, junto con los principios activos y otros ingredientes, también puede encapsularse.
- Inyectables: Puede prepararse una formulación de depósito y administrarse a baja viscosidad en un sitio subdérmico
- 15 o intramuscular, que liberará lentamente el principio activo durante un periodo sostenido o prolongado; como alternativa, la composición de hidrogel de la presente invención se puede preparar en forma de gel para suspender microesferas o partículas en la formulación. La formulación puede aprovechar las propiedades de afinamiento por cizalladura de la composición de hidrogel. Por lo tanto, durante la inyección, la formulación se somete a esfuerzos de cizallamiento que reducen la viscosidad y permiten que se introduzca una formulación normalmente viscosa en el
- 20 paciente mediante inyección. El cese de la deformación da como resultado el restablecimiento de la alta viscosidad de la forma de gel de la formulación, de manera que el agente activo pueda liberarse lentamente de la misma.
- La preparación de composiciones farmacéuticas puede realizarse con referencia a cualquiera de las guías de formulación farmacéutica y revistas de la industria que están disponibles en la industria farmacéutica. Estas
- 25 referencias suministran formulaciones estándar que pueden modificarse mediante la adición o sustitución de la composición de hidrogel inversamente termorreversible de la presente invención en la formulación. Las guías adecuadas incluyen *Pharmaceutics and Toiletries Magazine*, Vol. 111 (marzo de 1996); *Formulary: Ideas for Personal Care*; Croda, Inc, Parsippany, N.J. (1993); y *Pharmaceuticon: Pharmaceutic Formulary*, BASF.
- 30 La composición farmacéutica puede estar en cualquier forma. Las formas adecuadas dependerán, en parte, del modo previsto y la ubicación de la aplicación. Las formulaciones oftálmicas y óticas se administran preferiblemente en forma de gotas o líquido; las formulaciones nasales se administran preferiblemente en forma de gotas o aerosol, o pueden administrarse en forma de un polvo (tal como rapé); las formulaciones vaginales y rectales se administran preferiblemente en forma de gel o líquido espeso; las formulaciones veterinarias se pueden administrar en forma de
- 35 gel, líquido, crema, loción o aerosol; las aplicaciones esofágicas y de la cavidad bucal/oral se administran preferiblemente a partir de una solución o como un polvo; las aplicaciones de formación de película o aplicaciones dérmicas se pueden administrar en forma de líquido, crema, loción, gel blando, barras de gel duro, formulaciones de roll-on, o formulaciones de almohadilla.
- 40 Los fármacos o sistemas de administración terapéuticos ejemplares que pueden administrarse usando la composición de hidrogel de la presente invención incluyen, pero sin limitación, terapias de la mucosa, tales como aplicación esofágica, ótica, rectal, bucal, oral, vaginal y urológica; terapias tópicas, tales como cuidado de heridas, cuidado de la piel y baño antiséptico para pezones; y terapias intravenosas/subcutáneas, tales como terapias intramusculares, intraóseas (por ejemplo, articulaciones), vertebrales y subcutáneas, complemento tisular,
- 45 prevención de adherencias y administración farmacológica parenteral. Además, otras aplicaciones incluyen la administración transdérmica y la formación de depósitos de fármaco después de la inyección. Los medicamentos farmacéuticos se pueden absorber de forma más adecuada a través de la piel o las membranas mucosas.
- La presente invención se refiere además a un método para preparar composiciones farmacéuticas de hidrogel, que
- 50 comprende las etapas de:
- (a) Disolver dicho copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno en agua a la temperatura inferior a 20°C, y
- (b) después, mezclar con otros excipientes y/o al menos una cantidad eficaz de medicamento farmacéutico o compuesto de diagnóstico a una temperatura adecuada para disolver sustancialmente o dispersar
- 55 uniformemente el medicamento farmacéutico o compuesto de diagnóstico en la solución acuosa.
- (c) Finalmente, mezclar con al menos un adyuvante gelificante asociativo a una temperatura adecuada para una composición de hidrogel inversamente termorreversible farmacéutica y/o de diagnóstico.

### Principios activos cosméticos

Como apreciarán los expertos en la técnica, las composiciones de hidrogel de la presente invención pueden comprender además aproximadamente el 0,01-70%, preferiblemente aproximadamente el 0,1-50%, en peso de la composición total de ingredientes activos cosméticos. El cosmético puede ser un producto para el cuidado de la piel tal como hidrogel facial, hidrogeles para el cuidado de manos y pies; hidrogel para el tratamiento del acné, hidrogel de afeitado, hidrogel limpiador; antitranspirante; hidrogel depilatorio, hidrogel de blanqueamiento dental, productos de maquillaje de color, tal como base de maquillaje, base de hidrogel, sombra de ojos, delineador de ojos, colorete; hidrogel en protector solar; repelente de insectos y similares.

10

Los principios activos cosméticos para incorporar en las composiciones de hidrogel de la presente invención pueden ser aceites esenciales, agentes de retención de humedad, agentes para embellecer la piel, protector solares, antitranspirantes, vitaminas, aminoácidos, agentes antiacné, antisépticos, agentes antibacterianos, sales de cinc, agentes de blanqueamiento dental, agentes depilatorios, aceites de fragancia, repelentes de insectos, antioxidantes, agentes quelantes, refrigerantes, agentes antiinflamatorios, sales, colorantes, rellenos particulados. Los principios activos cosméticos ejemplares que pueden incorporarse en las composiciones de hidrogel de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

15

(1) Los aceites esenciales incluyen, pero sin limitación, aceite de almendra, aceite de ylang-ylang, aceite de neroli, aceite de sándalo, aceite de incienso, aceite de menta, aceite de lavanda, jasmín absoluto, bourbon de aceite de geranio, aceite de menta verde, aceite de clavo de olor, aceite de limoncillo, aceite de cedro, aceites balsámicos, aceite de árbol de té y aceite de mandarina. Como alternativa, la presente invención proporciona el uso de agentes activos que se encuentran en aceites esenciales tales como, pero sin limitación, 1-citronelol,  $\alpha$ -amilcinamaldehído, liral, geraniol, farnesol, hidroxicitronela, isoeugenol, eugenol, aceite de eucalipto y eucaliptol, aceite de limón, linalol, y citral. Aparte de sus efectos como fragancias o saporíferos, dichos compuestos también pueden ser útiles en la presente invención como agentes antimicrobianos. Las concentraciones de aceites esenciales o componentes aislados pueden estar entre aproximadamente el 0,3 y el 1% en peso, o entre aproximadamente el 0,1 y el 0,5% en peso, o entre el 0,5 y el 2% en peso.

20

25

30

(2) Los agentes de retención de la humedad incluyen glicerina, sorbitol, propilenglicol, dipropilenglicol, 1,3-butilenglicol, pentilenglicol, glucosa, xilitol, maltitol, polietilenglicol, ácido hialurónico, ácido condroitinasulfúrico, carboxilato de pirrolidona, glucósido de polioxietileno y metilglucósido de polioxipropileno, y similares;

35

(3) Los agentes para el embellecimiento de la piel incluyen agentes blanqueadores tales como extracto de placenta, arbutina, glutatión y extracto de Yukinoshita, ácido kójico, extracto de placenta, azufre, ácido elágico, ácido linoleico, ácido tranexámico; activadores celulares, tales como jalea real, fotosensibilizadores, derivados del colesterol, extracto de sangre de ternera,  $\alpha$ -hidroxiácido y  $\beta$ -hidroxiácido; mejoradores de piel áspera y seca; mejoradores de la circulación sanguínea, tales como vanilil amida de ácido nonílico, nicotinato de bencilo, nicotinato de  $\beta$ -butoxietilo, capsaicina, zingerona, tintura de Cantharis, ichthammol, cafeína, ácido tánico,  $\alpha$ -borneol, nicotinato de tocoferilo, hexanicotinato de inositol, ciclandelato, cinarizina, tolazolina, acetilcolina, verapamilo, cefarantina y  $\gamma$ -orzanol; astringentes de la piel, tales como óxido de cinc y ácido tánico; y agentes anti-seborreicos, tales como azufre y tiantol; y colorantes para la piel tales como  $\alpha$ -hidroxiacetona, y similares;

40

45

(4) El protector solar incluye absorbentes UV de tipo benzoato, tal como ácido p-aminobenzoico, p-aminobenzoato de etil dihidroxipropilo, p-aminobenzoato de gliceril y p-dimetilaminobenzoato de octilo; absorbentes UV de tipo ácido antranílico, tales como antranilato de metilo; absorbentes UV de tipo ácido salicílico, tales como salicilato de metilo, salicilato de octilo y sal de amina de trietanol o ácido salicílico; absorbentes UV de tipo ácido cinámico, tales como p-metoxicinamato de octilo, sal de dietanol-amina de ácido p-metoxihidroxicinámico, y glicérido de ácido dimetoxicinámico/ácido isooctanoico; absorbentes UV de tipo benzofenona, tales como 2,4-dihidroxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido 2-hidroxi-4-metoxipenzofenona-5-sulfónico, 2,2'-dihidroxi-4-metoxipenzofenona, y 2-hidroxi-4-N-octoxibenzofenona; absorbentes UV de tipo ácido urocánico, tal como urocato de etilo; absorbentes UV de tipo dibenzoilmetano, tales como 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 4-isopropil dibenzoilmetano; 3-(4-metilbenciliden)alcanfor, octiltriazona, e-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato, 2-fenilbenzoimidazol-5-sulfato, 4-(3,4-dimetoxifenilmetileno)-2,5-dioxo-1-imidazolidina, y 2-etilhexilpropionato. El absorbedor de UV puede estar encapsulado en un polvo de polímero. Como los polvos mencionados anteriormente que absorben o dispersan rayos UV pueden usarse, por ejemplo, polvo fino de óxido de titanio, polvo fino de óxido de titanio que contiene hierro, polvo fino de óxido de cinc, polvo fino de óxido de cerio y una mezcla de los mismos, y similares;

55

- (5) Los antitranspirantes incluyen clorhidrato de aluminio, cloruro de aluminio, sesquiclorhidrato de aluminio, cloruro de hidróxido de circonio, hidroxiclорuro de aluminio circonio y glicina de aluminio circonio, y similares;
- (6) Las vitaminas incluyen vitamina A, tal como aceite de vitamina A, retinol, acetato de retinilo y palmitato de retinilo; vitamina B2, tal como riboflavina, butirato de riboflavina y nucleótido de flavina adenina, vitamina B6, tal como clorhidrato de piridoxina, dioctanoato de piridoxina y tripalmitato de piridoxina, vitamina B12 y sus derivados, y vitamina B15 y sus derivados; vitamina C, tal como ácido L-ascórbico, dipalmitato de L-ascorbato, (ácido L-ascórbico)-2-sulfato de sodio y difosfato de ácido L-ascórbico dipotásico; vitamina D, tal como ergocalciferol y colecalciferol; vitamina E, tal como  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol, acetato de dl- $\alpha$ -tocoferilo, nicotinato de dl- $\alpha$ -tocoferilo y succinato de dl- $\alpha$ -tocoferilo; vitamina H; vitamina P; ácidos nicotínicos, tales como ácido nicotínico, nicotinato de bencilo, y amida del ácido nicotínico; ácidos pantoténicos, tales como pantotenato de calcio, alcohol D-pantotenílico, pantotenil etil éter y acetilpantotenil etil éter; biotina, y similares;
- (7) Los aminoácidos incluyen glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, fenilalanina, alginina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, cistina, cisteína, metionina y triptófano; los ejemplos o los ácidos nucleicos incluyen ácido desoxirribonucleico; y los ejemplos de las hormonas incluyen estradiol y etenilestradiol, y similares;
- (8) Agentes anti-acné, tales como ácido salicílico y sus derivados, azufre, ácido láctico, glicólico, ácido pirúvico, ácido azelaico, urea, aceite de arbol de té, resorcinol y N-acetilcisteína, y retinoides, tales como ácido retinoico, y sus derivados, y similares;
- (9) Los agentes antisépticos o antibacterianos incluyen paraoxibenzoatos de alquilo, ácido benzoico, benzoato de sodio, ácido sórbico, sorbato de potasio y fenoxietanol. Para los agentes antibacterianos, ácido benzoico, peróxido de bencilo, ácido salicílico y sus derivados, ácido carbólico, ácido sórbico, ésteres alquílicos del ácido paraoxibenzoico, paraclorometacresol, hexaclorofeno, cloruro de benzalconio, cloruro de clorohexidina, triclorocarbanililida, triclosán, fotosensibilizador, fenoxietanol, y similares;
- (10) Sales de cinc como agentes antivirales y antibacterianos, y también para reducir o prevenir la irritación de la piel. Los ejemplos de sales de cinc incluyen acetato de cinc, lactato de cinc, propionato de cinc, gluconato de cinc y óxido de cinc, como los descritos en la Pat. de Estados Unidos N.º 5.208.031, cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia. Las sales de cinc están en una concentración de entre el 0,5-25%.
- (11) Los agentes de blanqueamiento dental incluyen, pero sin limitación, peróxido de hidrógeno, peróxido de carbimida, peróxido de calcio, percarbonato, percarbonato de sodio, perboratos, persulfatos y mezclas de los mismos. Ácido oxálico, ácido malónico, ácido tartárico y sales de los mismos. Las sales de ácido dicarboxílico adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, cinc, hierro, calcio, magnesio y cobre de, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico y ácido tartárico.
- (12) Los agentes depilatorios incluyen, pero sin limitación, agentes depilatorios a base de tiol, tales como uno o más ácidos tiol (por ejemplo, tioglicólico, ácido tioláctico y ácido  $\beta$ -mercaptopropiónico), o las sales de metales alcalinos y/o alcalinotérreos de estos ácidos. Además, se pueden usar otros agentes tiol activos. Estos incluyen  $\beta$ -mercaptoetanol, tioglicerol, 1,3-ditio-2-propanol, 1,4-ditio-2-butanol, 1,4-dimercapto-2,3-butanodiol, 1,3-diétio-2-metoxipropano, 1,3-dimercapto-2-aminopropano, 1,4-dimercapto-2,3-diaminobutano, aminoetanotiol, y activos de tiol eficaces relacionados, y similares.
- (13) Los aceites de fragancia incluyen aceites de fragancia sintéticos, naturales y mezclas de los mismos. Las composiciones de hidrogel de perfume pueden aplicarse ya sea como una roca en hidrogel o como un aerosol para una liberación sostenida de aromas de fragancia con o sin alcohol.
- (14) Los repelentes de insectos incluyen butilacetilaminopropionato de etilo, N,N-dietil toluamida (DEET), N,N-dietil benzamida, fitato de dimetilo, etil bexanodiol, indalona, dicarbóxido de biciclohepteno, tetrahidrofuraldehído, y similares.
- (15) Los antioxidantes incluyen tocoferol, butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno y ácido fítico;
- (16) Los ejemplos de agentes quelantes incluyen alanina, etilendiaminotetraacetato de sodio, polifosfato de sodio, metafosfato de sodio y ácido fosfórico;
- (17) Los ejemplos de los refrigerantes incluyen L-mentol y alcanfor;
- (18) Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen alantoína, glicirricina y sales de los mismos, ácido glicirretínico y estearil glicirretinato, ácido tranexámico, azuleno y similares;
- (19) Sales tales como sales inorgánicas, sales de ácidos orgánicos, sales de amina y sales de aminoácido. Los ejemplos de sales inorgánicas incluyen sal de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, circonio y cinc de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido carbonato y ácido nítrico. Los ejemplos de sales de ácidos orgánicos incluyen sales de ácido acético, ácido deshidroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido ascórbico y ácido esteárico. Un ejemplo de sal de amina es sal de trietanolamina y el de la sal de aminoácido es sal de ácido glutámico. Otros ejemplos son las sales del ácido hialurónico, sulfato de condroitina, complejo de aluminio-circonio-glicina y las sales producidas por la reacción ácido-base que se

permiten incorporar en los productos cosméticos.

(20) Los colorantes incluyen varios tintes, pigmentos orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de tintes incluyen tintes azo, indigoides, trifenilmetano, antraquinona y xantina, que se designan como D&C y FD&C azules, marrones, verdes, naranjas, rojos, amarillos, etc. Los pigmentos orgánicos generalmente consisten en sales metálicas insolubles de aditivos de color certificados, denominados lacas, en particular las lacas de colores D&C y FD&C; y negro de carbono. Los pigmentos inorgánicos incluyen óxidos de hierro, ultramarinos, colores de cromo, hidróxido de cromo y mezclas de los mismos. Los pigmentos inorgánicos adecuados incluyen óxidos de hierro.

También se pueden mencionar los colorantes con un efecto, tales como partículas que comprenden un sustrato natural o sintético, orgánico o mineral, por ejemplo, vidrio, resinas acrílicas, poliéster, poliuretano, polietilentereftalato, cerámicas o alúminas, estando dicho sustrato no recubierto o recubierto con sustancias metálicas, por ejemplo, aluminio, oro, plata, platino, cobre o bronce, o con óxidos metálicos, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro u óxido de cromo, y mezclas de los mismos. También se pueden usar pigmentos de interferencia, especialmente pigmentos de interferencia de cristal-líquido o multicapa.

Los tintes solubles en agua son, por ejemplo, zumo de remolacha o azul de metileno.

Otros colorantes pueden encapsularse con materiales solubles en agua o materiales insolubles en agua. Los productos tales como los materiales SUNSIL, encapsulados con silicona, están disponibles en Sunjin Chemical Company. También están disponibles colorantes adicionales recubiertos con nylon o metacrilato de polimetilo en Sunjin Chemical Company.

(21) Los rellenos particulados pueden estar coloreados o no coloreados (no coloreado significa sin color o de color blanco), preferiblemente, los rellenos particulados tienen un tamaño de partícula de 0,02 a 100, preferiblemente de 0,5 a 50 micrómetros. Los rellenos particulados adecuados incluyen oxiclورو de bismuto, mica titanada, sílice pirógena, sílice esférica, polvo de silicona, polimetilmetacrilato, teflón micronizado, nitruro de boro, copolímeros de acrilato, silicato de aluminio, octenilsuccinato de almidón de aluminio, bentonita, silicato de calcio, celulosa, tiza, almidón de maíz, tierra de diatomeas, tierra de Fuller, almidón de glicerilo, hectorita, sílice hidratada, caolín, silicato de magnesio y aluminio, trisilicato de magnesio, maltodextrina, montmorillonita, celulosa microcristalina, almidón de arroz, polvo de seda, sílice, talco, mica, dióxido de titanio, laurato de cinc, miristato de cinc, rosinato de cinc, alúmina, atapulgita, carbonato de calcio, silicato de calcio, dextrano, caolín, nylon, silicato de sílice, sericita, harina de soja, óxido de estaño, hidróxido de titanio, fosfato de trimagnesio, polvo de cáscara de nuez, o mezclas de los mismos.

(22) Los pigmentos y cargas particuladas que se mencionan anteriormente pueden tratarse en la superficie con lecitina, aminoácidos, aceite mineral, aceite de silicona o diversos otros agentes, ya sea en solitario o en combinación, que recubren la superficie particulada. El revestimiento utilizado para el tratamiento de la superficie puede ser de carácter lipófilo o hidrófilo.

Como apreciarán los expertos en la técnica, la lista anterior de principios activos cosméticos activos es solo ejemplar. Debido a que las composiciones de hidrogel cosméticas de la presente invención son especialmente adecuadas para su uso en una amplia diversidad de productos cosméticos y de cuidado personal y aplicaciones para la belleza y el cuidado personal.

En algunas formas de realización, las composiciones de hidrogel de la presente invención comprenden humectantes farmacéutica y/o fisiológicamente aceptables que están presentes preferiblemente a un nivel de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 40%, preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 30% y preferiblemente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%. Los humectantes preferidos incluyen, pero sin limitación, compuestos seleccionados de alcoholes polihídricos, sorbitol, glicerol, urea, betaína, D-pantenol, DL-pantenol, pantotenato de calcio, jalea real, pantetina, pantoteína, pantenil etil éter, ácido pangámico, piridoxina, complejo de pantoil lactosa y vitamina B, ácido pirrolidon-carboxílico sódico, hexano-1,2,6, -triol, guanidina o sus derivados, y mezclas de los mismos.

Los alcoholes polihídricos adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, polialquilenglicoles y preferiblemente alquilenpolioles y sus derivados, incluyendo propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol y derivados de los mismos, sorbitol, hidroxipropil sorbitol, eritritol, treitol, pentaeritritol, xilitol, glucitol, manitol, pentilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol (por ejemplo, 1,3-butilenglicol), hexano triol (por ejemplo, 1,2,6-hexanotriol), trimetilol propano, neopentilglicol, glicerina, glicerina etoxilada, propano-1,3 diol, glicerina propoxilada y mezclas de los mismos. Los derivados alcoxilados de cualquiera de los alcoholes polihídricos anteriores también son adecuados para su uso en el presente documento. Los alcoholes polihídricos preferidos de la presente invención se seleccionan de glicerina, butilenglicol, propilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol, hexanotriol, glicerina etoxilada y glicerina propoxilada, y mezclas de los mismos.



Los humectantes adecuados útiles en el presente documento también incluyen 2-pirrolidona-5-carboxilato de sodio (NaPCA), guanidina; ácido glicólico y sales de glicolato (por ejemplo, amonio y alquil amonio cuaternario); ácido láctico y sales de lactato (por ejemplo, amonio y alquil amonio cuaternario); aloe vera en cualquiera de su diversidad de formas (por ejemplo, gel de aloe vera); ácido hialurónico y derivados del mismo (por ejemplo, derivados de sales  
5 tales tal como hialuronato de sodio); lactamida monoetanolamina; acetamida monoetanolamina; urea; betaína, pantenol y derivados de los mismos; y mezclas de los mismos.

En algunas formas de realización, las composiciones de hidrogel de la presente invención comprenden emolientes farmacéutica y/o fisiológicamente aceptables que están presentes preferiblemente a un nivel de aproximadamente el  
10 0,01% a aproximadamente el 20%, preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% y preferiblemente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%. Los ejemplos de emolientes son lanolina, aceite de ricino, aceite mineral, derivados de silicona y vaselina. Otras composiciones utilizadas como emolientes incluyen aceite de girasol con alto contenido de ácido oleico y sus derivados, aceite de nuez macadamia y sus derivados, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de oliva, aceite de sésamo y otros aceites naturales  
15 de semillas y nueces tal como aceite de jojoba, y derivados de los mismos. Finalmente, otras composiciones utilizadas como emolientes incluyen aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, ungüento de agua de rosas, aceite de semilla de albaricoque, aceite de aguacate, aceite de teobromo, aceite de almendra y alcohol miristílico. Adicionalmente, una serie de ácidos grasos derivados de plantas o fuentes animales se han utilizado como emolientes. Los ácidos grasos utilizados en las formulaciones cosméticas incluyen ácido esteárico, ácido oleico,  
20 ácido mirístico y ácido palmítico. Otros ácidos grasos típicos incluyen ácido linoleico, ácido behénico y ácido palmitoleico. También se utilizan alcoholes grasos como emolientes. Ejemplos de alcoholes grasos usados como emolientes son alcohol laurílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol jojoba y alcohol oleílico. Además, se utilizan ésteres grasos como emolientes. Ejemplos de ésteres grasos incluyen palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo y estearato de glicerilo. Otro éster graso emoliente es aceite de jojoba. Además, los emolientes no  
25 biodegradables, tales como hidrocarburos o siliconas (tales como metil siliconas) se conocen y se utilizan como emolientes en preparaciones cosméticas y de cuidado personal.

En algunas formas de realización, las composiciones de hidrogel de la presente invención comprenden además tensioactivos que están presentes preferiblemente a un nivel de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el  
30 15%, preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%. El tensioactivo puede ser un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo anfótero o un tensioactivo no iónico. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen ésteres de ácidos grasos de polioles, por ejemplo mono-, di-, tri- o sesqui-oleatos o estearatos de sorbitol o glicerilo, lauratos de glicerilo o polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (monoestearato o monolaurato de polietilenglicol); ésteres de ácidos grasos polioxietilenados  
35 (estearato u oleato) de sorbitol; éteres de alquilo (laurilo, cetilo, estearilo u octilo) polioxietilenados. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen carboxilatos (2-(2-hidroxi)alquilo)acetato de sodio), derivados de aminoácidos (N-acilglutamatos, N-acilglicinatos o acilsarcosinatos), sulfatos de alquilo, alquil éter sulfatos y derivados oxietilenados de los mismos, sulfonatos, isetionatos y N-acilisetionatos, tauratos y N-acil N-metilauratos, sulfosuccinatos, alquilsulfoacetatos, fosfatos y alquilsulfatos, polipéptidos, derivados aniónicos de alquilpoliglucósido (uronato de acil-  
40 D-galactósido), y jabones de ácidos grasos, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de anfotéricos y zwitteriónicos incluyen betaínas, N-alquilamidobetainas y derivados de los mismos, derivados de glicina, sultainas, poliaminocarboxilatos de alquilo y anfetoacetatos de alquilo, y mezclas de los mismos.

En algunas formas de realización, las composiciones de hidrogel de la presente invención comprenden además  
45 modificadores de la reología que están presentes preferiblemente a un nivel de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 6%. Los ejemplos de modificadores de la reología incluyen, pero sin limitación, carbómeros, copolímeros acrílicos, poliacrilamidas, polisacáridos, gomas naturales, arcillas tales como Laponite® de Southern Clay Products, Inc. (Gonzales, TX), y similares.

50 En algunas formas de realización, las composiciones de hidrogel de la presente invención comprenden uno o más componentes que facilitan la penetración a través de la barrera del estrato córneo superior a los niveles inferiores de la piel. Los ejemplos de potenciadores de la penetración en la piel incluyen, pero sin limitación, propilenglicol, azona, etoxidiglicol, dimetil isosorbida, urea, etanol, dimetilsulfóxido y similares.

55 En algunas formas de realización, las composiciones de hidrogel de la presente invención comprenden polímeros formadores de película solubles en agua incluyendo, pero sin limitación, polímeros anfóteros, aniónicos, catiónicos y no iónicos, tales como polímeros de tipo polivinilpirrolidona, tales como copolímeros de polivinilpirrolidona, vinilpirrolidona/acetato de vinilo; polímeros ácidos de tipo éter de acetato de vinilo, tales como copolímero de metil vinil éter/semiéster alquílico de anhídrido de ácido maleico; polímeros de tipo acetato de polivinilo ácido tales como

copolímero de acetato de vinilo/ácido crotonico; polímeros acrílicos ácidos tales como copolímero de ácido (met)acrílico/(met)acrilato de alquilo, copolímero de ácido (met)acrílico/(met)acrilato de alquilo/amida alquilacrilica, y polímero acrílico anfótero, tales como copolímero de N-metacrilatoetil-N, N-dimetilamonio alfa-N-metilcarboxibetaína/metacrilato de alquilo, (met)acrilato de hidroxipropilo/metacrilato de butilaminoetil/octil amida de  
 5 copolímero de ácido acrílico. Los polímeros solubles en agua adecuados también se seleccionan preferiblemente de: proteínas, por ejemplo proteínas de origen vegetal, tales como proteínas de trigo y proteínas de soja; proteínas de origen animal, tales como queratina, por ejemplo hidrolizados de queratina y queratinas sulfónicas; polímeros de quitina o quitosano aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos; polímeros celulósicos, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa, y derivados de  
 10 celulosa cuaternizados; polímeros de origen natural, que están opcionalmente modificados, tales como: goma arábica, goma guar, derivados de xantano, goma karaya; alginatos y carragenanos; glucosaminoglicanos, ácido hialurónico y derivados de los mismos; goma laca, goma sandarac, resinas de damar, gomas elemi y resinas de copal; ácido desoxirribonucleico; mucopolisacáridos tales como ácido hialurónico y sulfato de condroitina, y mezclas de los mismos.

15

En algunas formas de realización, las composiciones de hidrogel de la presente invención comprenden conservantes. Los ejemplos de conservantes fisiológicamente tolerables incluyen, pero sin limitación, bacteriostáticos, conservantes, inhibidores y similares, tales como ésteres metílicos, etílicos, propílicos y butílicos de ácido parahidroxibenzoico (parabeno); galato de propilo; ácido sórbico y sus sales de sodio y potasio; ácido  
 20 propiónico y sus sales de calcio y sodio; 6-acetoxi-2,4-dimetil-m-dioxano; 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol; salicilanilidas tales como dibromosalicilanilida y tribromosalicilamida; hexaclorofeno; benzonato de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico y sus sales de metales alcalinos; compuestos fenólicos tales como butilhidroxianisol, butil hidroxitolueno, cloro y bromo-cresoles, y cloro y bromo-oxilenoles; compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio; alcoholes aromáticos tales como  
 25 alcohol 2-feniletílico y alcohol bencílico; clorobutanol; derivados de quinolina tales como yodoclorohidroquinolina; y similares.

En algunas formas de realización, las composiciones de hidrogel de la presente invención comprenden reguladores de pH tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido dl-málico, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio y hidrogenocarbonato de amonio; también se pueden usar  
 30 ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario. Se pueden usar diversos reguladores de pH y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea farmacéutica y cosméticamente aceptable. Las composiciones de hidrogel tienen preferiblemente un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12. Otras formas de realización preferidas pueden tener un valor de pH en  
 35 el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 10.

En algunas formas de realización, las composiciones de hidrogel de la presente invención comprenden agentes colorantes para el cabello que incluyen, pero sin limitación, colorantes oxidativos, colorantes fotográficos, colorantes ácidos, colorantes neutros, colorantes reactivos, colorantes catiónicos, colorantes de tina, y mezclas de los mismos,  
 40 como los descritos en la publicación de Estados Unidos número 2004/0158941. Un agente colorante del cabello preferido en la presente invención es un agente colorante del cabello oxidativo. El nivel total combinado de agentes oxidantes para teñir el cabello en las composiciones de hidrogel de acuerdo con la presente invención es de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5%, preferiblemente de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 4%, más preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 3%, mucho más  
 45 preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1% en peso.

Las composiciones de hidrogel para teñir el cabello de la presente invención también comprenden preferiblemente al menos un agente oxidante, que puede ser un agente oxidante inorgánico u orgánico, como los descritos en la publicación de Estados Unidos número 2004/0158941. El agente oxidante está presente preferiblemente a un nivel  
 50 de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10%, preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 6%, más preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 4% en peso de composición.

Las diversas formas de realización de la presente invención también pueden comprender aditivos adicionales,  
 55 incluyendo, pero sin limitación, componentes de silicona tales como aceites de silicona (tales como dimeticona o ciclometicona), copolios de dimeticona solubles en agua, elastómero de silicona y elastómero de silicona emulsionante, y similares. Los ejemplos de elastómeros de silicona adecuados incluyen los vendidos con los nombres KSG de Shin-Etsu, Trefil E-505C, Trefil E-506C, DC 9506 o DC 9701 de Dow-Corning, y los descritos en la Pat. de Estados Unidos N.º 5.266.321. Los elastómeros emulsionantes tales como los vendidos con los nombres de

KSG-210, KSG-30, KSG-31, KSG-32, KSG-33, KSG-40, KSG-41, KSG-42, KSG-43, KSG-44 y KSG-710 de Shin-Etsu, o elastómeros recubiertos tales como los productos vendidos bajo la denominación KSP (por ejemplo, KSP-100, KSP-200, KSP-300) vendidos por Shin Etsu y/o los descritos en la Pat. de Estados Unidos N.º 5.538.793, cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia. También se puede utilizar una mezcla de estos productos comerciales. Si están presentes, los compuestos elastoméricos están presentes preferiblemente en una cantidad del 0,01% al 15%, preferiblemente del 0,1% al 10%.

En otras formas de realización más de la presente invención, las composiciones de hidrogel pueden formularse y aplicarse como un gel blando o duro, líquido, pulverización, aerosoles, formulación en roll-on, formulación aplicada con almohadilla, formulación de formación de película y máscaras.

La presente invención se refiere además a un método para preparar composiciones de hidrogel cosméticas, que comprende las etapas de:

- 15 (a) Disolver dicho copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno en agua a la temperatura inferior a 20°C, y
- (b) Después, mezclar con otros excipientes y/o al menos una cantidad eficaz de principios activos cosméticos a una temperatura adecuada para disolver sustancialmente o dispersar uniformemente el medicamento farmacéutico o el compuesto de diagnóstico en la solución acuosa.
- 20 (c) Finalmente, mezclar con al menos un adyuvante gelificante asociativo a una temperatura adecuada para una composición cosmética de hidrogel inversamente termorreversible.

No hace falta decir que un experto en la técnica se encargará de seleccionar este o estos compuestos adicionales opcionales, y/o la cantidad de los mismos, de tal forma que las propiedades ventajosas de la composición de hidrogel correspondiente de acuerdo con la presente invención no se vean afectadas, o no sustancialmente, de forma adversa por la adición prevista.

En aún otras formas de realización de la presente invención, también se refieren a un método y kits para preparar y administrar composiciones de hidrogel inversamente termorreversible farmacéuticas y cosméticas para aplicaciones tópicas y/o a las mucosas, que comprenden las etapas de preparar y proporcionar una composición de hidrogel farmacéutica y cosmética en el vehículo de hidrogel; y la aplicación de la composición de hidrogel a las membranas mucosas. La composición de hidrogel se aplica a la diana tópica y/o mucosa, en una cantidad suficiente para administrar una cantidad no tóxica y farmacológicamente eficaz del medicamento farmacéutico y/o del principio activo cosmético en el sitio deseado de tratamiento y/o de cuidado/belleza para una liberación controlada o sostenida de una diversidad de medicamentos farmacéuticos y/o principios activos cosméticos.

A continuación, se presenta un análisis de aplicaciones y formulaciones cosméticas y para cuidado personal particulares.

40 Las aplicaciones cosméticas y de cuidado personal ejemplares, para las cuales se puede usar la composición de hidrogel inversamente termorreversible, incluyen, pero sin limitación, productos para bebés, tales como champús, lociones y cremas para bebés; preparaciones de baño, tales como aceites de baño, tabletas y sales, baños de burbujas, fragancias de baño y cápsulas de baño; preparaciones para maquillaje de ojos, tales como lápiz de cejas, delineador de ojos, sombra de ojos, loción para los ojos, desmaquillante de ojos y máscara; preparaciones de fragancias, tales como colonias y aguas de tocador, polvos y bolsitas; preparaciones no colorantes para el cabello, tales como acondicionador para el cabello, laca para el cabello, alisadores para el cabello, ondas permanentes, enjuagues, champús, tónicos, adornos y otros productos para el aseo personal; cosméticos de color; preparaciones para teñir el cabello tales como colorantes para el cabello, tintes para el cabello, champús para el cabello, pulverizadores para el cabello, aclaradores para el cabello y decolorantes para el cabello; preparaciones de maquillaje tales como bases, pinturas para piernas y cuerpo, barras de labios, bases de maquillaje, coloretes y fijadores de maquillaje; productos de higiene bucal tales como dentífricos y enjuagues bucales; aseo personal, tales como jabones de baño y detergentes, desodorantes, productos de ducha y de higiene femenina; preparaciones para el afeitado tales como lociones para después del afeitado, suavizantes de barba, jabón de afeitado y lociones para antes del afeitado; preparaciones para el cuidado de la piel tales como preparaciones limpiadoras, antisépticos para la piel, depilatorios, limpiadores para la cara y el cuello, limpiadores para el cuerpo y las manos, cremas hidratantes, productos para refrescar la piel; y preparaciones bronceadoras tales como cremas bronceadoras, geles y lociones, preparaciones de bronceado para interiores.

La preparación de las composiciones cosméticas mencionadas anteriormente y otras pueden realizarse con

referencia a cualquiera de las guías de formulación cosmética y revistas de la industria que están disponibles en la industria cosmética. Estas referencias suministran formulaciones estándar que pueden modificarse mediante la adición o sustitución de la composición viscosificante reversible de la presente invención en la formulación. Las guías adecuadas incluyen Cosmetics and Toiletries Magazine, Vol. 111 (marzo de 1996); Formulary: Ideas for Personal Care; Croda, Inc, Parsippany, N.J. (1993); y Cosmeticon: Cosmetic Formulary, BASF. La composición cosmética puede estar en cualquier forma. Las formas adecuadas incluyen, pero sin limitación, líquido, gel, lociones, cremas, barras de gel duro, formulaciones en roll-on, espumas, pulverizadores en aerosol, formulaciones aplicadas con almohadillas y formulaciones formadoras de película.

10 A menos que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., que se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener con la presente invención.

Los siguientes ejemplos no limitantes se ofrecen como ilustrativos de las propiedades de composiciones ejemplares de la presente invención. En el siguiente ejemplo, las concentraciones se expresan en porcentaje en peso (% en peso) y se utiliza agua desionizada para elaborar las formulaciones. A menos que se especifique lo contrario, la temperatura de la formulación es a temperatura ambiente a aproximadamente 22°C.

**Ejemplo 1**

Se preparan los siguientes vehículos de hidrogel que comprenden un copolímero de bloques soluble en agua y un adyuvante gelificante asociativo a diversas concentraciones:

Copolímero de bloque soluble en agua	Adyuvante gelificante asociativo	Sol-Gel <sup>1</sup> (°C)	Gel-Sol <sup>2</sup> (°C)
Pluronic® F 127 (% en peso)	Lauret-4 (% en peso)		
20,0	0,0	25	>50
19,6	2,0	18	>50
19,1	4,6	12	>50
18,5	7,9	7	>50
15,2	0,0	Sin formación de gel	Sin formación de gel
15,1	0,5	34	43
14,9	1,5	26	>50
14,7	3,4	21	>50
Pluronic® F 127 (% en peso)	Cromollient SCE <sup>3</sup> (% en peso)	Sol-Gel (°C)	Gel-Sol (°C)
14,7	2,8	31	N/A <sup>4</sup>
14,4	5,6	25	N/A
Pluronic® F 127 (% en peso)	Ácido salicílico (% en peso)	Sol-Gel <sup>1</sup> (°C)	Gel-Sol <sup>2</sup> (°C)
17,3	3,9	12	N/A <sup>4</sup>
14,5	3,2	24	N/A <sup>4</sup>
		1. Transición de solución a gel. 2. Transición de gel a solución. 3. De Croda Inc., Edison, Nueva Jersey. 4. No se tomó ninguna medición.	

Procedimiento: Pluronic® F 127 se disuelve primero en agua mientras se agita a una temperatura inferior a 10°C. Después de formar una solución uniforme, se añade un adyuvante gelificante asociativo a la solución de polímero con agitación a una temperatura de aproximadamente 4°C. Todas las composiciones de hidrogel formadas son claras y transparentes.

**Ejemplo 2**

Se preparan las siguientes composiciones de hidrogel para el tratamiento del acné:

35

Composiciones de hidrogel para tratamiento del tratamiento acné			
Fase	Ingredientes	% en peso	
		Fórmula I	Fórmula II
A	Agua desionizada	76,3	75,7
	Propilenglicol	3,0	3,9
	Dipropilenglicol	4,0	3,0
	Cloruro sódico	0,9	0,9
B	Pluronic® F 127 (de BASF)	12,0	11,9
C	Ácido salicílico	2,1	2,0
D	Brij L4 (de Croda)	1,7	2,6
	Total:	100,0	100,0

Procedimiento: Combinar los ingredientes A y después añadir B con agitación a una temperatura inferior a 10°C. Después de formar una solución homogénea, añadir C y continuar mezclando a temperatura ambiente hasta que C se disuelva. Añadir gota a gota D a la solución y mezclar. Se forma un gel claro y transparente a temperatura ambiente. Se encuentra que la fórmula I está en forma de gel en el intervalo de temperatura de aproximadamente 9°C a aproximadamente 30°C, y se encuentra que la fórmula II está en forma de gel en el intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 38°C.

### 10 Ejemplo 3

Se prepara la siguiente composición de hidrogel de hidrocortisona:

Hidrogel de hidrocortisona		
Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua desionizada	75,1
	Hexilenglicol	2,0
	Dipropilenglicol	3,0
B	Pluronic® F 127 (de BASF)	14,0
C	Hidrocortisona	1,0
D	Conservantes	0,2
	Cloruro sódico	0,6
E	Cromollient SCE (de Croda)	1,0
	Brij L4 (de Croda)	3,0
	Total:	100,0

Procedimiento: Combinar los ingredientes A en un vaso de precipitados, añadir B y mezclar a una temperatura inferior a 10°C. Después de formar una solución homogénea, añadir C y mezclar a temperatura ambiente hasta que se disuelva. Añadir D, mezclar hasta que sea uniforme. Finalmente, añadir gota a gota E y mezclar hasta que sea uniforme.

### Ejemplo 4

20

Se prepara la siguiente composición de hidrogel de clorhidrato de bencidamina:

Hidrogel de clorhidrato de bencidamina		
Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua desionizada	74,7
	Glicerina	3,0
	Dipropilenglicol	3,0
B	Pluronic® F 127 (de BASF)	12,5
C	Clorhidrato de bencidamina	3,0
D	Conservantes	0,2
	Cloruro sódico	0,6
E	Brij L4 (de Croda)	3,0
	Total:	100,0

Procedimiento: Combinar los ingredientes A en un vaso de precipitados, añadir B y mezclar a una temperatura inferior a 10°C. Después de formar una solución homogénea, añadir C y mezclar a temperatura ambiente hasta que se disuelva. Añadir D, mezclar hasta que sea uniforme. Finalmente, añadir gota a gota E y mezclar hasta que sea uniforme.

5

**Ejemplo 5**

Se prepara la siguiente composición de hidrogel antienvjecimiento para el cuidado de la piel:

Composición de hidrogel antienvjecimiento para el cuidado de la piel		
Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua desionizada	74,4
	Glicerina	7,0
	Dipropilenglicol	3,0
B	Pluronic® F 127 (de BASF)	12,0
C	Ácido salicílico	0,5
D	PCA sódico	0,1
	Colágeno	0,1
	Metilparabeno	0,2
E	Brij LT3 (de Croda)	2,6
F	Fragancia	0,1
	Total:	100,0

10 Procedimiento: Combinar los ingredientes A en un vaso de precipitados, añadir B y mezclar a una temperatura inferior a 10°C. Después de formar una solución homogénea, añadir C y mezclar a temperatura ambiente hasta que se disuelva. Añadir D, mezclar hasta obtener una solución uniforme y después añadir gota a gota E y mezclar. Finalmente, añadir F, y mezclar hasta que sea uniforme.

**15 Ejemplo 6**

Se prepara la siguiente composición de hidrogel de base:

Composición de hidrogel de base		
Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua desionizada	70,0
	Butilenglicol	2,0
	Dipropilenglicol	3,0
B	Pluronic® F 127 (de BASF)	8,0
C	Laponite® XLG (de Southern Clay Products, Inc.)	2,0
D	Pigmentos	7,5
E	Mica	1,0
F	KSP-100 (de Shin-Etsu)	0,5
	Dimeticona 200 Fluida (de Dow Corning)	0,5
G	PCA sódico	0,1
	Vitamina E	0,1
	Conservantes	0,3
H	Cromollent SCE (de Croda)	5,0
	Total:	100,0

Procedimiento: Combinar los ingredientes de A y después añadir B con agitación a una temperatura inferior a 10°C.

20 Después de formar una solución homogénea, añadir C y mezclar a temperatura ambiente hasta que sea uniforme. Añadir D y homogeneizar durante 20 minutos. Añadir E, y mezclar hasta que sea uniforme. Añadir los ingredientes de combinación F y mezclar hasta que sea uniforme. Añadir G, y mezclar hasta que sea uniforme. Finalmente, añadir gota a gota H con agitación, y mezclar hasta que sea uniforme a temperatura ambiente.

**25 Ejemplo 7**

Se prepara la siguiente composición de hidrogel en aerosol repelente de insectos sin alcohol:

## ES 2 717 178 T3

Aerosol repelente de insectos sin alcohol		
Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua desionizada	63,1
	Hexilenglicol	4,0
	Butilenglicol	3,0
B	Pluronic® F 127 (de BASF)	12,5
C	BAAPE (Butilacetilaminopropionato de etilo)	12,0
D	Conservantes	0,2
E	Cromollient SCE (de Croda)	4,0
	Brij LT4 (de Croda)	1,0
F	Fragancia	0,2
	Total:	100,0

- Procedimiento: Combinar los ingredientes de A y después añadir B con agitación a una temperatura inferior a 10°C. Después de formar una solución homogénea, añadir C y mezclar a temperatura ambiente hasta que sea uniforme.
- 5 Añadir D, y mezclar hasta que sea uniforme. Añadir gota a gota E con agitación, y mezclar hasta que sea uniforme a temperatura ambiente. Finalmente, añadir F, y mezclar hasta que sea uniforme.

### Ejemplo 8

- 10 Se prepara la siguiente composición en aerosol de protector solar:

Aerosol de protector solar		
Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua desionizada	40,1
	Alcohol SD 40B anhidro	30,0
	Hexilenglicol	4,0
B	Pluronic® F 127 (de BASF)	13,0
C	Metoxicinamato de octilo	5,0
	Oxibenzona	2,5
D	Aloe	0,1
	Vitamina E	0,2
E	Cromollient SCE (de Croda)	3,0
	Brij LT3 (de Croda)	2,0
F	Fragancia	0,1
	Total:	100,0

- Procedimiento: Combinar los ingredientes de A y después añadir B con agitación a una temperatura inferior a 10°C. Después de formar una solución homogénea, añadir C y mezclar a temperatura ambiente hasta que sea uniforme. Añadir D, y mezclar hasta que sea uniforme. Añadir gota a gota E con agitación, y mezclar hasta que sea uniforme a temperatura ambiente. Finalmente, añadir F, y mezclar hasta que sea uniforme. SPF estimado de 15 a 25.
- 15

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de hidrogel inversamente termorreversible que comprende, en porcentaje en peso de la composición total:
- 5 (a) aproximadamente el 5-25% de un copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno; y  
 (b) aproximadamente el 0,05-10% de al menos un adyuvante gelificante asociativo, teniendo dicho adyuvante gelificante asociativo una solubilidad en agua de menos de 0,5 g/100 ml a 20°C, y puede formar complejos intermoleculares solubles en agua con dicho copolímeros de bloques solubles en agua en agua,
- 10 en la que la composición tiene una temperatura de transición sol-gel ajustable en un intervalo de aproximadamente 4-45°C, y  
 en la que el copolímero de bloque soluble en agua es un copolímero tribloque que tiene la fórmula general de HO-(EO)<sub>a</sub>(PO)<sub>b</sub>(EO)<sub>a</sub>-H, donde (EO)<sub>a</sub> es un bloque de óxido de polietileno, (PO)<sub>b</sub> es un bloque de óxido de polipropileno, a está en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 150, y b está en el intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 70;
- 15 en la que el adyuvante es un alcohol graso oxialquilado seleccionado del grupo que consiste en lauret-2, lauret-3, lauret-4, lauret-5, y lauret-6; olet-2, olet-5, y olet-10,
- 20 o  
 un alcohol alquílico oxialquilado seleccionado del grupo que consiste en paret-2 C<sub>12-13</sub>, paret-3 C<sub>12-13</sub>, paret-4 C<sub>12-13</sub>, paret-5 C<sub>12-13</sub>, y paret-6 C<sub>12-13</sub>,
- o  
 un éster de alcohol graso oxialquilado seleccionado del grupo que consiste en adipato de di-PPG-2 miret-9, adipato de di-PPG-2 miret-10, y adipato de di-PPG-2 miret-11.
- 25 de di-PPG-2 miret-10, y adipato de di-PPG-2 miret-11.
2. La composición de la reivindicación 1, que tiene una forma de gel en el intervalo de temperatura de aproximadamente 4-50°C.
- 30 3. La composición de la reivindicación 1, en la que a es aproximadamente 101, y b es aproximadamente 56.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que a es aproximadamente 141, y b es aproximadamente 44.
- 35 5. La composición de la reivindicación 1, en la que el al menos un adyuvante gelificante asociativo que tiene una solubilidad en agua de menos de 0,3 g/100 ml a 20°C.
6. La composición de la reivindicación 1, que comprende además una cantidad eficaz de al menos un medicamento farmacéutico o compuesto de diagnóstico.
- 40 7. La composición de la reivindicación 6, en la que al menos un medicamento farmacéutico o compuesto de diagnóstico se selecciona del grupo que consiste en sustancias antibacterianas, antihistamínicos, descongestivos, antiinflamatorios, mitóticos, anticolinérgicos, midriáticos, compuestos antiglaucoma, antiparasitarios, compuestos antivirales, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes de diagnóstico, agentes oftálmicos, agentes quelantes, agentes inmunosupresores, antimetabolitos, anestésicos, compuestos antifúngicos, compuestos amebicidas, agentes tricomonacidas, analgésicos, antiartríticos, antiasmáticos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepressivos, antidiabéticos, antineoplásicos, antipsicóticos, agentes antihipertensivos, relajantes musculares, proteínas, péptidos, agentes para el tratamiento del acné, agentes lubricantes, y mezclas de los mismos.
- 50 8. La composición de la reivindicación 6, en la que el al menos un medicamento farmacéutico o compuesto de diagnóstico se presenta a una concentración que varía de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 70%, preferiblemente de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 50%, en peso de la composición total.
- 55 9. La composición de la reivindicación 6, que comprende al menos un medicamento herbario o una composición de hidrogel de extractos de hierbas.
10. La composición de la reivindicación 1, que comprende además una cantidad eficaz de al menos un



principio activo cosmético.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que el al menos un principio activo cosmético se selecciona del grupo que consiste en aceites esenciales, agentes de retención de humedad, agentes para embellecer la piel, protectores solares, antitranspirantes, vitaminas, aminoácidos, agentes antiacné, antisépticos, agentes antibacterianos, sales de cinc, agentes de blanqueamiento dental, agentes depilatorios, aceites de fragancia, repelentes de insectos, antioxidantes, agentes quelantes, refrigerantes, agentes antiinflamatorios, sales, colorantes, rellenos particulados, y mezclas de los mismos.
- 10 12. La composición de la reivindicación 10, en la que el al menos un principio activo cosmético está presente a una concentración que varía de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 70%, preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 50%, en peso de la composición total.
13. Un método para preparar la composición de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 15 (a) disolver el copolímero de bloques soluble en agua que comprende al menos dos bloques de óxido de polietileno y al menos un bloque de óxido de polipropileno como se define en la reivindicación 1, en agua a una temperatura inferior a 20°C, y
- 20 (b) mezclar con al menos un adyuvante gelificante asociativo como se define en la reivindicación 1 a una temperatura adecuada para una composición de hidrogel inversamente termorreversible.
14. El método de la reivindicación 13 para preparar la composición como se define en la reivindicación 6, que comprende además la etapa anterior a la etapa (b) como se define en la reivindicación 13:
- 25 mezclar con otros excipientes y/o una cantidad eficaz de medicamento farmacéutico o compuesto de diagnóstico a una temperatura adecuada para disolver sustancialmente o dispersar uniformemente el medicamento farmacéutico o compuesto de diagnóstico en la solución acuosa,
- 30 en el que se forma una composición de hidrogel farmacéutica inversamente termorreversible y/o de diagnóstico.
15. El método de la reivindicación 13 para preparar la composición como se define en la reivindicación 12, que comprende además la etapa anterior a la etapa (b) como se define en la reivindicación 13:
- 35 mezclar con otros excipientes y/o una cantidad eficaz de al menos un principio activo cosmético a una temperatura adecuada para disolver sustancialmente o dispersar uniformemente los principios activos cosméticos en la solución acuosa,
- en el que se forma una composición de hidrogel cosmética inversamente termorreversible.