

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 575**

51 Int. Cl.:

A61K 8/25	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)	A61K 31/192	(2006.01)
A61K 8/36	(2006.01)	A61K 47/12	(2006.01)
A61Q 7/00	(2006.01)	A61K 47/10	(2007.01)
A61K 8/02	(2006.01)	A61K 9/50	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01)	A61K 8/49	(2006.01)
A61K 8/11	(2006.01)	A61P 27/06	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 31/58	(2006.01)		
A61K 31/5575	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2015 PCT/US2015/019589**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15153074**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2015 E 15712467 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3125857**

54 Título: **Composiciones y métodos para mejorar la aplicación tópica de un agente beneficioso básico**

30 Prioridad:

31.03.2014 US 201414230565

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

11.07.2019

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**SUN, YING;
WU, JEFFREY M. y
FASSIH, ALI**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 719 575 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 y métodos para mejorar la aplicación tópica de un agente beneficioso básico

5 La presente invención se refiere a composiciones y métodos para mejorar la aplicación tópica de un agente activo básico. Las composiciones son partículas de polvo a líquido que comprenden un núcleo líquido que está sustancialmente libre de agua y comprende un líquido polar que tiene un porcentaje de polaridad superficial de al menos 24 %, al menos un agente beneficioso básico o activo y al menos un agente potenciador de la solubilidad
10 ácida rodeado por una cubierta que comprende partículas hidrófobas. Las partículas son estables en forma seca y, sin embargo, se transforman rápidamente en una forma líquida o cremosa cuando se someten a cizalladura. Pueden formularse ventajosamente con otros ingredientes, particularmente aquellos inestables en presencia de agua, en composiciones para el cuidado personal.

Antecedentes de la invención

15 Se sabe que en presencia de un polvo hidrófobo, tal como un polvo de dióxido de silicio hidrófobo (polvo de sílice recubierto con silicona), el agua puede dispersarse en gotas finas y envolverse en el material hidrófobo, evitando así que las gotas se vuelvan a juntar. Dicho material se ha descrito como "agua seca", "agua en polvo" o "polvo a líquido" y puede tener un contenido de agua de más del 95 %. Está formado por la mezcla intensiva de agua con
20 material hidrófobo. Durante este proceso, las partículas sólidas envuelven las gotas de agua y se evita que vuelvan a fluir juntas. Los primeros experimentos sobre el uso del "agua seca" como base cosmética datan de la década de 1960. Véase el documento US 3.393.155. Estos polvos finos que fluyen libremente se licuan cuando se frota en la piel.

25 Más recientemente, el documento US 6.290.941 describe composiciones cosméticas o farmacéuticas de polvo a líquido que comprenden partículas de sílice recubiertas de forma hidrófoba en las que se incorporan agua y un polímero soluble en agua, careciendo la composición sustancialmente de aceite. Se dice que tales composiciones requieren menos sílice al tiempo que retienen la capacidad de retención de agua y permiten una eliminación sustancial del aceite agregado de la fórmula.

30 El documento WO 2011/075418 desvela una composición en polvo que comprende a) al menos un polvo en forma de partículas de núcleo-cubierta, comprendiendo el núcleo agua líquida o una fase acuosa líquida y comprendiendo la cubierta partículas hidrófobas o hidrofobizadas,
35 y b) al menos un polvo que comprende un vehículo, y b1) un líquido al menos parcialmente soluble en agua y/o b2) un sustrato reactivo al agua, cada uno de ellos situado en y/o sobre el vehículo.

Eshtiaghi et al., Powder Technology, Vol.223, 2012, páginas 65-76 describe diversos materiales de polvo a líquido y propone mecanismos para su formación. Los materiales de la cubierta utilizados incluyen sílice hidrófoba (recubierta de silicona), perlas de vidrio hidrófobas y polvo de politetrafluoroetileno (PTFE o TEFLON). Los materiales del núcleo
40 incluían agua, glicerol y polietilenglicol (PEG). Los tamaños de partícula indicados para materiales que contienen glicerina fueron 1200 y 3400 micrómetros.

45 El documento US 2012/0315312 enseña partículas de núcleo-cubierta, cuya cubierta incluye partículas de dióxido de silicio hidrofobizadas agregadas y el núcleo de las cuales incluye una fase líquida. La relación entre las partículas de dióxido de silicio y la fase líquida es de 2:98 a 40:60 en función del peso total de las partículas y el 60-100 % en peso de glicerol está presente en la fase líquida.

50 La solicitud de Estados Unidos n.º de serie 13/719.649, presentada el 19 de diciembre de 2012 enseña un polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 1000 micrómetros, comprendiendo cada partícula: 1) un núcleo líquido que está sustancialmente libre de agua y comprende un líquido polar que tiene un porcentaje de polaridad superficial de al menos el 24 % y 2) una cubierta que comprende partículas hidrófobas. Las partículas pueden incluir un principio activo.

55 La patente de Estados Unidos n.º 6.946.120 enseña una composición farmacéutica para administración tópica, que incluye, como componente farmacéuticamente activo, al menos el 5 % en peso de minoxidilo; un ácido en una cantidad para solubilizar completamente el minoxidilo; una composición de disolvente que incluye al menos dos de agua, un alcohol inferior y un codisolvente seleccionado de uno o más del grupo que consiste en alcoholes aromáticos y polihídricos; en el que cuando el codisolvente incluye propilenglicol, está presente en una cantidad inferior a aproximadamente el 10 % en peso.

60 El documento US 2005/220860 A1 describe un polvo cosmético que contiene vitamina C pura estabilizada mediante la utilización de un "método de encapsulación múltiple". Evonik Industries, 2013, accedido el 10 de junio de 2015, <www.aerosil.com/sites/lists/IM/Documents/GF-Moisturizing-Hair-Styling-Powder-EN.pdf>, describe un polvo hidratante para peinar el cabello.

65

Aunque los polvos a líquidos basados en agua se describen habitualmente, no son adecuados para formular con agentes activos que son inestables o incompatibles con el agua, por ejemplo, extractos de plantas propensos a la oxidación y/o hidrólisis. Además, las partículas que contienen agua generalmente carecen de estabilidad estructural y son propensas a colapsarse o filtrarse durante el almacenamiento, y permiten la evaporación del agua del núcleo.

5 También existe la necesidad de composiciones que mejoren la penetración en la piel de agentes beneficiosos. La patente de Estados Unidos 6.419.913 enseña composiciones micelares que mejoran la penetración de la piel. Aunque eficaces, estas composiciones pueden ser difíciles de fabricar y el coste de los productos es relativamente alto.

10 Los solicitantes ahora han descubierto nuevas composiciones y un método para mejorar la aplicación tópica de agentes beneficiosos. Las composiciones incluyen partículas de polvo a crema que contienen un núcleo sin agua y al menos un potenciador de la solubilidad ácida. Dichas partículas son estables y útiles para formular con diversos agentes activos, incluso aquellos que son propensos a la oxidación y/o hidrólisis. Las composiciones que contienen tales partículas también son convenientes de usar al tiempo que proporcionan una sensación agradable a la piel y una sustantividad de la piel (la capacidad de permanecer sobre la piel). Las composiciones se pueden usar en productos cosméticos, para el cuidado de la piel, para el cuidado de heridas, dermatológicos y otros productos para el cuidado personal, así como en otras aplicaciones e industrias.

20 **Sumario de la invención**

La invención proporciona un polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 1000 micrones, cada partícula que comprende un núcleo líquido que está sustancialmente libre de agua en donde sustancialmente libre significa 5 % en peso o menos, y comprende A) un líquido polar con un porcentaje de polaridad superficial de al menos 24 %, B) un agente activo básico en el que el agente activo básico se selecciona del grupo que consiste en minoxidilo, finasterida, lumigan y mezclas de los mismos, y C) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % en peso de al menos un agente potenciador de la solubilidad ácida que no es un ingrediente activo; y una cubierta que comprende partículas hidrófobas.

30 La invención también proporciona un método para mejorar la aplicación tópica de un agente activo básico que comprende administrar tópicamente a un ser humano o animal la composición en polvo de la presente invención.

La divulgación también proporciona un método para administrar tópicamente el ingrediente activo frotando el polvo sobre la piel de un ser humano o animal. El polvo se convierte en una composición líquida o similar al gel o similar a una crema a partir de la cual el agente activo o beneficioso se absorbe en la piel.

35 **Descripción detallada de la invención**

Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes son en peso basados en el peso total de la composición a la que se hace referencia.

40 Como se usa en el presente documento, "sustancialmente libre" de un ingrediente significa que contiene aproximadamente el 5 % en peso o menos de dicho ingrediente. Preferentemente, sustancialmente libre de un medio de ingredientes que contenga aproximadamente 2 % o menos, o aproximadamente 1 % o menos, o aproximadamente 0,5 % o menos o aproximadamente 0,1 % o menos, o aproximadamente 0,05 % o menos, o aproximadamente 0,01 % o menos, en peso de dicho ingrediente. En ciertas realizaciones, sustancialmente libre de un ingrediente significa completamente libre del ingrediente, es decir, no contiene ninguno de dichos ingredientes.

50 Como se usa en el presente documento, un "agente activo" o "agente beneficioso" es un compuesto (por ejemplo, un compuesto sintético o un compuesto aislado de una fuente natural) que tiene un efecto cosmético o terapéutico en el tejido (por ejemplo, un material capaz de ejercer un efecto biológico en el cuerpo humano), tal como medicamentos terapéuticos o agentes cosméticos. Los ejemplos de agentes activos incluyen moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, materiales de ácido nucleico y nutrientes, tales como minerales y extractos. La cantidad de agente activo utilizado dependerá del agente activo y/o del uso previsto del producto final. Los agentes activos o los agentes beneficiosos pueden ser líquidos, sólidos o semisólidos. Además, los agentes activos o agentes beneficiosos pueden incorporarse en el núcleo líquido y/o la cubierta de las partículas de núcleo/cubierta.

60 Tal como se usa en el presente documento, "potenciador de la solubilidad" significa un agente usado para potenciar o mejorar la solubilidad del agente activo o beneficioso en la composición.

65 Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable", "cosméticamente aceptable" o "dermatológicamente aceptable" significa adecuado para usar en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel, el cabello, la mucosa, el epitelio o similares) sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación o respuesta alérgica.

Como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio deseado a un nivel deseado, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves. La cantidad segura y eficaz del ingrediente o composición variará según el área a tratar, la edad del usuario final, la duración y la naturaleza del tratamiento, el ingrediente o composición específico empleado, el vehículo particular utilizado y factores similares.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" significa el alivio o eliminación de los síntomas, la cura, la prevención o la inhibición de una enfermedad o afección médica, o la mejora del crecimiento/curación de tejidos o afecciones cosméticas como la reducción del aspecto de la piel. arrugas/líneas finas, bolsas debajo de los ojos, celulitis, marcas en la piel/hiperpigmentación o tono desigual.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se facilitan en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que se use el término "aproximadamente" de forma explícita o no, se pretende que cada cantidad proporcionada en el presente documento haga referencia al valor real dado y también se pretende que haga referencia a la aproximación de dicho valor dado que se deduciría razonablemente en base a la experiencia en la técnica, incluidas aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se citan como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que en el caso de un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior citados, sino que incluye el intervalo completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo en la misma.

25 **Partículas Núcleo/Cubierta**

El polvo de la invención comprende partículas de núcleo/cubierta. Cada partícula comprende un núcleo líquido que está sustancialmente libre de agua y comprende un líquido polar, al menos un agente activo o beneficioso básico y desde aproximadamente el 0,1 % en peso hasta aproximadamente el 20 % en peso de al menos un agente potenciador de la solubilidad ácida. El líquido polar tiene una polaridad superficial mínima. El núcleo líquido está rodeado por una cubierta de partículas hidrófobas.

Las partículas de acuerdo con la presente invención tienen un núcleo líquido rodeado por una cubierta de partículas hidrófobas. El núcleo incluye una emulsión o suspensión que comprende un líquido polar como la fase continua (externa). La fase dispersa (interna) comprende un material hidrófobo y/o partículas sólidas.

Las partículas hidrófobas de la cubierta tienen la forma de polvo suelto que se mantiene unido solo por interacciones débiles líquido-polvo y polvo-polvo a través de fuerzas débiles de van der Waals. Cuando se someten a ligeras fuerzas, tales como frotando con las manos, las partículas del núcleo/cubierta colapsan y el polvo se convierte en líquido, crema o gel.

En general, el tamaño de partícula promedio de las partículas de núcleo/cubierta es inferior a aproximadamente 1000 micrómetros, generalmente de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 1000 micrómetros, o aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, o aproximadamente 3 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, o aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 50 micrómetros. El tamaño de partícula promedio de las partículas de núcleo/cubierta puede determinarse mediante cualquier método de medición de tamaño de partícula para partículas secas conocidas en la técnica, tal como microscopía óptica, microscopía electrónica o análisis de tamices.

50 **El núcleo**

El núcleo líquido comprende un líquido polar que no es agua y de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % en peso de al menos un agente potenciador de la solubilidad ácida y al menos un agente activo o beneficioso básico, y tiene un componente polar mínimo de la tensión superficial total.

Como se conoce en la técnica, la tensión superficial de un líquido (es decir, la tensión superficial total) se divide en dos componentes, uno representa un componente polar y el otro representa un componente no polar (o dispersivo). El componente polar, "porcentaje (%) de polaridad de la superficie," se determina utilizando el método de Fowkes descrito en Fowkes, Journal of Achievements in Materials and Manufacturing Engineering, 24, 1 (2007) 137-145.

Específicamente, la tensión superficial total de una muestra se mide cinco veces mediante el método de placa de Wilhelmy (descrito por Derelinch et. al. "Measurement of Interfacial Tension in Fluid-Fluid Systems", en Encyclopedia of Surface and Colloid Science, páginas 3152-3166, Ed. De Arthur T. Hubbard, Marcel Dekker, Inc., 2002), utilizando un tensiómetro Kruss K100. La placa utilizada es una placa de platino estándar de 19,9 mm x 0,2 mm de perímetro.

El ángulo de contacto de cada muestra también se mide cinco veces en una pieza limpia de poli (tetrafluoretileno) PTFE utilizando un Sistema de análisis de forma de gota Kruss DSA10. La medición del ángulo de contacto en PTFE se realiza como un medio para separar la tensión superficial total de cada muestra en componentes polares y dispersivos. De acuerdo con la teoría de la energía de superficie de Fowkes, el componente dispersivo de un líquido se puede determinar al conocer su tensión superficial total y su ángulo de contacto contra el PTFE (que es una superficie completamente no polar). La ecuación es la siguiente:

$$\sigma_L^D = \frac{\sigma_L^2 (\cos \theta_{PTFE} + 1)^2}{72}$$

donde θ_{PTFE} = el ángulo de contacto medido entre el PTFE y el líquido de la muestra. El componente de tensión superficial dispersiva (σ_L^D) puede determinarse para cualquier líquido para el cual la tensión superficial total (σ_L) se conoce simplemente midiendo el ángulo de contacto entre ese líquido y PTFE (θ_{PTFE}) y usando la ecuación anterior. El componente de tensión de la superficie polar para el líquido se determina por la diferencia ($\sigma_L^P = \sigma_L - \sigma_L^D$). El porcentaje de polaridad de la superficie es ($\% = \sigma_L^P * 100 \%/ \sigma_L$). Véase también F.M. Fowkes, Journal of Physical Chemistry, 67 (1963) 2538-2541.

El líquido polar tiene un porcentaje de polaridad superficial de al menos 24 %, o al menos 25 %, o al menos 26 %, o al menos 30 %.

El núcleo líquido está sustancialmente libre de agua. El núcleo líquido puede estar completamente libre de agua, es decir, anhidro.

El núcleo líquido contiene una cantidad segura y eficaz de un agente activo básico. El agente activo básico tiene un pH de más de 7 a aproximadamente 14. Los compuestos preferidos son fármacos básicos o agentes activos débiles. El agente activo básico está presente en la composición de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 20 por ciento, o de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento o de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 5 por ciento en peso de la composición.

Los compuestos adecuados para su uso con la presente divulgación son fármacos básicos débiles que contienen al menos un grupo funcional amina, que pueden ionizarse para llevar una carga positiva. Los ejemplos no limitantes de los fármacos básicos o agentes activos débiles incluyen benzocaína, procaína, lidocaína, codeína, efedrina, epinefrina, eritromicina, hidroquinona, escopolamina y cualquier compuesto de extractos vegetales con al menos un grupo funcional de amina ionizable en la estructura molecular.

El núcleo líquido contiene de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 30 %, por ejemplo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 5 % en peso de al menos un agente potenciador de la solubilidad ácida que no es un ingrediente activo o agente beneficioso. Esto permite solubilizar en el núcleo los agentes activos básicos o agentes beneficiosos básicos por lo demás insolubles o difíciles de solubilizar.

Los agentes potenciadores de la solubilidad adecuados para agentes activos básicos o agentes beneficiosos incluyen ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, un aminoácido, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido graso, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y mezclas de los mismos.

El núcleo líquido está sustancialmente libre de conservantes. El núcleo líquido puede estar completamente libre de conservantes.

El núcleo líquido puede ser monofásico (una fase). Como alternativa, el núcleo líquido puede comprender múltiples fases, por ejemplo, el núcleo líquido puede ser una emulsión o una suspensión, mientras que al menos un agente activo básico está completamente disuelto en el líquido polar como la fase continua del núcleo líquido. Como alternativa, para un núcleo líquido compuesto por una emulsión, al menos un agente activo básico se disuelve completamente en los líquidos que forman el núcleo líquido, es decir, el agente activo básico en su forma disuelta se distribuye entre el líquido de la fase interna (por ejemplo, fase oleosa) y la fase líquida polar externa (por ejemplo, glicerol, poliglicerol u otra fase de poliol) es la fase continua del núcleo de emulsión líquida.

En una realización, el núcleo líquido es una fase única sustancialmente o completamente uniforme, es decir, es un líquido claro homogéneo que no contiene inhomogeneidades visibles, como gotas o partículas suspendidas cuando se ve a simple vista sin ayuda a una distancia de aproximadamente 12 pulgadas. El núcleo líquido como una sola fase puede contener otros líquidos orgánicos además del líquido polar, siempre que dichos disolventes orgánicos

sean solubles o sustancialmente solubles, miscibles o sustancialmente miscibles en el líquido polar para mantener la homogeneidad y claridad del núcleo líquido. Cuando se utilizan otros líquidos orgánicos que son parcialmente solubles o parcialmente miscibles con el líquido polar, sus cantidades deben estar por debajo de sus concentraciones de saturación para garantizar que el núcleo líquido siga siendo una solución transparente.

5 El líquido polar puede comprender uno o más polioles. Dichos polioles incluyen, pero no se limitan a los mismos, glicerol (glicerina), poligliceroles, glicoles, poliglicoles y mezclas de los mismos.

10 Los ejemplos de poligliceroles incluyen, pero no se limitan a los mismos, diglicerol (diglicerina), triglicerol (poliglicerina-3 o poliglicerol-3), tetraglicerol (poliglicerina-4 o poliglicerol-4), otros poligliceroles (policerol-n, donde n > 4) y mezclas de los mismos.

15 Los ejemplos de glicoles incluyen, pero no se limitan a los mismos, propilenglicol, etilenglicol, butilenglicol y sus isómeros (por ejemplo, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol y 2,3-butanodiol), hexilenglicol y sus isómeros, propanodiol, dipropilenglicol, etoxidiglicol, metilpropanodiol, isopentildiol y mezclas de los mismos.

20 Los ejemplos de poliglicoles incluyen, pero no se limitan a los mismos, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, a saber, pesos moleculares que van desde 300 g/mol a 10.000.000 g/mol, (por ejemplo, PEG-200, PEG-400, PEG-1000, PEG-2000, PEG-4000, PEG-6000), polipropilenglicol (PPG) de diversos pesos moleculares, y mezclas de los mismos.

25 El líquido polar puede comprender una combinación de un poliol con uno o más líquidos orgánicos. Tales líquidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a los mismos, alcoholes, isosorbidas, ésteres, éteres, lactonas y cualquier compuesto orgánico aceptable para aplicaciones terapéuticas, cosméticas o de productos personales y capaz de mantener el porcentaje de polaridad superficial del líquido polar en 24 % o más.

30 Los ejemplos de alcoholes incluyen, pero no se limitan a los mismos, alcohol etílico, alcohol n-propílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol isobutílico, alcohol amílico, alcohol bencílico, octildocanol, hexildildanol, butiloctanol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de isosorbidas incluyen, pero no se limitan a los mismos, isosorbida de dimetilo, isosorbida de dietilo, isosorbida de etilmetilo y mezclas de los mismos. Preferentemente, la isosorbida es un éster alquílico de isosorbida, tal como isosorbida de dimetilo.

35 Los ejemplos de ésteres incluyen, pero no se limitan a los mismos, benzoato de bencilo, triacetina, trioctanoato de glicerol, ftalato de dietilo y mezclas de los mismos.

40 Los ejemplos de éteres incluyen, pero no se limitan a los mismos, éter dicaprílico, monometiléter de dipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de lactonas incluyen, pero sin limitación a los mismos, gluconolactona.

45 En una realización de la invención, el líquido polar es una mezcla de un glicerol o poliglicerol con uno o más glicoles o poliglicoles.

En una realización alternativa de la invención, el líquido polar es una mezcla de un glicerol o poliglicerol con uno o más alcoholes.

50 En aún otra realización de la invención, el líquido polar es una mezcla de un glicerol o poliglicerol con una o más isosorbidas.

55 Preferentemente, el líquido polar comprende un glicerol, poliglicerol o una mezcla de los mismos. La cantidad de glicerol, poliglicerol o mezcla de los mismos puede ser de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, o más de aproximadamente 70 %, o más de aproximadamente 80 %, o 85 % o más, en peso del líquido polar del núcleo líquido. El resto del núcleo líquido puede ser uno o más líquidos orgánicos, tales como polioles no glicerol, alcoholes o isosorbidas.

60 En una realización, el núcleo líquido puede comprender además al menos un polímero hidrófilo, por ejemplo, polímeros hidrofílicos naturales o sintéticos. Dicho polímero hidrófilo puede ser soluble o parcialmente soluble en el núcleo líquido. Los polímeros hidrófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a los mismos, homo y copolímeros de vinilpirrolidona (por ejemplo, PVP, o copolímero de PVP/PVA), homo o copolímeros de alcohol vinílico (por ejemplo, alcohol polivinílico o PVA), poli(acrilamida), homo o copolímeros de ácidos acrílicos y/o metacrílicos, y sus sales y ésteres (por ejemplo, CARBOPO/CARBOMER 934, 940, 941, 980, 1342 y 1382, y ULTREZ 10 y 21), polímeros celulósicos (por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa), poliuretanos, almidón y sus derivados, y gomas sintéticas y naturales (por ejemplo, goma arábiga o goma de xantano). Los polímeros hidrófilos preferidos son polímeros y copolímeros de acrilato, particularmente poliacrilato

neutralizado por neutralizadores anhidros. Polivinilo o copolímero de metilviniléter/anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez® AN-119, 139, 149, etc.)

5 La incorporación de dichos polímeros en el núcleo líquido mejora las interacciones entre el núcleo líquido y las partículas hidrófobas de la cubierta, facilitando así la formación de partículas núcleo-cubierta y mejorando la estabilidad física de las partículas núcleo/cubierta, lo que evita el colapso prematuro de partículas y la fuga de líquido durante almacenamiento.

10 Si se usa, la cantidad de polímero hidrófilo es generalmente de hasta aproximadamente el 10 %, o es igual o inferior a aproximadamente el 5 %, o es igual o menor a aproximadamente el 3 %, o es igual o inferior a aproximadamente el 2 %, en peso del núcleo líquido.

15 En general, el núcleo líquido puede contener cualquier ingrediente adicional (por ejemplo, agentes activos o excipientes de formulación) solubles o dispersables en el líquido polar o sus componentes, siempre que los ingredientes adicionales no afecten al porcentaje de polaridad superficial del núcleo líquido. Se pueden usar agentes activos o excipientes farmacéuticamente o cosméticamente aceptables, como extractos de plantas o minerales, compuestos naturales o sintéticos de pequeño peso molecular o polímeros, ácidos o bases (particularmente ácidos o bases de la semana) para el ajuste de la acidez, tampones, quelantes, antioxidantes, espesantes o gelificantes.

20 En particular, los agentes activos o agentes beneficiosos están presentes en el núcleo líquido.

El núcleo líquido también puede comprender uno o más tensioactivos emulsionantes (emulsionantes) habitualmente utilizados en productos farmacéuticos o cosméticos.

25 En una realización, el núcleo líquido comprende una emulsión (por ejemplo, emulsión simple, multiemulsión o nanoemulsión), en la que hay al menos una fase interna (por ejemplo, Fase oleosa) y al menos una fase líquida polar externa (por ejemplo, glicerol, poliglicerol u otra fase de poliol) como la fase continua del núcleo líquido. La fase interna incluye al menos una sustancia unipófila, que es un líquido a temperatura ambiente, y es esencialmente inmiscible con las fases líquidas polares externas. Los aceites de ejemplo no limitativos incluyen aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceites vegetales y extractos de aceite de plantas - semillas, legumbres o frutas), aceites minerales, aceites/líquidos de silicona y sus derivados, y cualquier solvente lipófilo aceptable para productos farmacéuticos, tópicos o cosméticos.

35 Los aceites utilizados para la fase oleosa interna del núcleo líquido pueden ser de naturaleza volátil o no volátil. Los disolventes hidrófobos adecuados para su uso en el componente de disolvente hidrófobo volátil se seleccionan del grupo que consiste en hidrocarburos de cadena ramificada, siliconas, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos de cadena ramificada líquida y triglicéridos (por ejemplo, triglicéridos caprílico/cáprico), miristato de isopropilo, palmitato de isopropil, y sus mezclas. Los hidrocarburos de cadena ramificada hidrófobos preferidos útiles como el componente disolvente en el presente documento contienen de aproximadamente 7 a aproximadamente 14, más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 13, y de la forma más preferente de aproximadamente 11 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Se prefieren los hidrocarburos saturados, aunque no se pretende excluir los hidrocarburos insaturados. Los ejemplos de tales hidrocarburos de cadena ramificada preferidos incluyen isoparafinas de los tamaños de cadena anteriores. Las isoparafinas están disponibles comercialmente en Exxon Chemical Co; los ejemplos incluyen Isopar E (isoparafinas C 8-C9), Isopar™ H y K (isoparafinas C 11-C12) e Isopar™ L (isoparafinas C11- C13) o mezclas de los mismos. Otros hidrocarburos de cadena ramificada adecuados son isododecano e isoundecano. Se prefiere el isododecano y está disponible comercialmente en Presperse, Inc. (South Plainfield, N.J., USA) como Permethyl™ M 99A.

50 Las siliconas preferidas útiles como el componente de disolvente hidrófobo volátil incluyen siloxanos volátiles, tales como fenilpentametil disiloxano, feniletilpentametil disiloxano, hexametil disiloxano, metoxi propilheptametil ciclotetrasiloxano, cloropropil pentametil disiloxano, hidroxipropil pentametil disiloxano, octametil ciclotetrasiloxano, decametil ciclopentasiloxano y mezclas de los mismos. Entre las siliconas más preferidas se encuentran las ciclometiconas, cuyos ejemplos incluyen hexametil disiloxano, octametil ciclo tetrasiloxano, decametil ciclopentasiloxano y ciclohexasiloxano, que se conocen habitualmente como ciclometicona D4, D5 y D6, respectivamente.

60 La fase interna del (los) aceite (s) en el núcleo líquido de la emulsión es estabilizada físicamente por los tensioactivos en el núcleo líquido de la emulsión. En una realización, el núcleo líquido comprende al menos un agente tensioactivo polimérico que tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 1.000 Dalton a 50.000 Dalton, incluyendo, pero sin limitación, homopolímeros tales como poli(óxido de etileno), poli(vinilpirrolidona) y poli(alcohol vinílico), copolímeros de bloque e injerto, agentes tensioactivos poliméricos como los agentes tensioactivos poliméricos dibloque o tribloque conocidos como PLURONICS fabricados por BASF (Alemania) o SYNPERONIC PE fabricado por ICI (Reino Unido) que consiste en dos bloques poli-A de poli(óxido de etileno) (PEO) y un bloque de poli(óxido de propileno) (PPO), y dibloques de poliestireno-bloque-alcohol polivinílico, tribloques de poli(metacrilato de metilo)-bloque de poli(óxido de etileno) -bloque de poli(metil metacrilato), dibloques de bloque de poliestireno-óxido de polietileno y tribloques de óxido de polietileno-bloque de poliestireno-

óxido de polietileno, así como copolímero de injerto anfipático que consiste en un esqueleto polimérico B (poliestireno o polimetacrilato de metilo) y varias cadenas A ("dientes") como el óxido de polietileno denominado como estabilizador de "peine".

- 5 En una realización, el núcleo líquido comprende al menos un polisacárido modificado hidrofóticamente. Los polisacáridos útiles incluyen azúcares (por ejemplo, inulina), análogos del azúcar (por ejemplo, dextranos), almidones (por ejemplo, féculas de patata o tapioca), celulosas solubles en agua (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), inulina modificada hidrofóticamente (polifuctosa) como se desvela en el documento US 6.534.647 (incluyendo INUTEC SP1 (ORAFIT, Tienen, Bélgica) disponible comercialmente, dextrano modificado hidrofóticamente como
- 10 divulgan O. Carrier et al. ("Inverse emulsions stabilized by a hydrophobically modified polysaccharide", Carbohydrate Polymers, 84(2011)599-604), almidones hidrofóticamente modificados de patata o tapioca como se desvela en los documentos US 8.258.250, US 7.417.020, US20110082105A1, and US 20110082290A1, (incluyendo NATURASURFTM PS-111, AKZO NOBEL CHEICALS INTERNATIONAL, B.V. disponibles comercialmente) e hidroxipropilcelulosa soluble en agua hidrofóticamente modificada como desvelan C. Claro et al. ("Surface tension and rheology of aqueous dispersed systems containing a new hydrophobically modified polymer and surfactants", International Journal of Pharmaceutics, 347(2008)45-53). Otros ejemplos de polisacáridos modificados hidrofóticamente incluyen, entre otros, PEMULEN TR-1, PEMULEN TR-2, ETD 2020, CARBOPOL 1382 (Acrylates/C10-30 acrilato de alquilpolímero, por Noveon/Lubrizol, Cleveland, OH), NATROLOL CS Plus 330, 430, POLYSURF 67 (cetil hidroxietil celulosa, Hercules, Wilmington, DE), ACULYN 22 (copolímero de acrilatos/esteareth-20 metacrilatos, Rohm & Haas, Filadelfia, PA), ACULYN 25 (Copolímero de metacrilato de acrilatos/laureth-25, Rohm & Haas), ACULYN 28 (copolímero de acrilatos/beheneh-25 metacrilato, Rohm & Haas), ACULYN 46 (PRG-150/alcohol estearílico/copolímero SMDI, Rohm & Haas), STABYLEN 30 (isodecanoato de acrilato/vinilo, 3V) Sigma, Georgetown, SC), ESTRUCTURA 2001 (copolímero de acrilatos/esteareth-20 itaconato, National Starch), ESTRUCTURA 3001 (copolímeros de acrilatos/ceteth-20 itaconato, National Starch), ESTRUCTURE PLUS (acrilatos/aminoacrilatos/C10-30 alquil PEG 20 copolímero de itaconato, National Starch), QUATRISOFT LM-200 (polyquaternium-24, Amerchol, Greensburg, LA), CAPSULE, HI-CAP 100, N-CREAMER 46, CAPSUL TA y N-LOK-1930 (todos de Ingredion Incorporated, formalmente National Starch o Corn Products International, Inc.), Westchester, IL.
- 20
- 25
- 30 La cantidad de tensioactivo polisacárido modificado hidrofóticamente utilizada es generalmente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % en peso del núcleo líquido.
- 35 Otros tensioactivos útiles los describen T. Tadros ("Polymeric Surfactants in Disperse Systems", Advances in Colloid and Interface Science, 147-148.2009, página 281-299), y R.Y. Lochhead y S. Jones ("Polymers in Cosmetics: Recent Advances", Article 2004/07, Happi.com).

40 En una realización, la composición comprende al menos un tensioactivo usado típicamente para preparar emulsiones de aceite en agua (O/W) como se desvela en el documento US 6.174.533.

El núcleo líquido puede comprender de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 5 %, o de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 1 %, en peso de dicho agente tensioactivo. Sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que el tensioactivo ayuda a dispersar el componente hidrofóbico en el líquido polar. El

45 tensioactivo, como mínimo, debe ser lo suficientemente hidrófilo para dispersarse en el componente hidrófilo. Los tensioactivos preferidos son aquellos que tienen un HLB de al menos aproximadamente 8. El tensioactivo exacto elegido dependerá del pH de la composición y de los otros componentes presentes.

50 El tensioactivo puede ser cualquiera de los tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos anfóteros, tensioactivos zwitteriónicos tensioactivos catiónicos y mezclas claramente como son bien conocidos en la técnica.

Ejemplos de tensioactivos no iónicos que son útiles en el presente documento son aquellos que pueden definirse ampliamente como productos de condensación de alcoholes de cadena larga, por ejemplo, alcoholes C8-30, con azúcar o polímeros de almidón, es decir, glucósidos. Estos compuestos pueden representarse por la fórmula $(S)_n-O-R$ en la que S es un resto de azúcar tal como glucosa, fructosa, manosa y galactosa; n es un número entero de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000, y R es un grupo alquilo C8-30. Los ejemplos de alcoholes de cadena larga a partir de los cuales se puede derivar el grupo alquilo incluyen alcohol decílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico y similares. Los ejemplos de estos tensioactivos incluyen aquellos en los que S es un resto de glucosa, R es un grupo alquilo C8-20, y n es un número entero de

55

60

aproximadamente 1 a aproximadamente 9. Los ejemplos disponibles comercialmente de estos tensioactivos incluyen decilpoliglucósido (disponible como APG 325 CS) de Henkel) y lauril poliglucósido (disponible como APG 600 CS y 625 CS de Henkel).

Otros tensioactivos no iónicos útiles incluyen los productos de condensación de óxidos de alquilenos con ácidos grasos (es decir, ésteres de óxido de alquilenos de ácidos grasos). Estos materiales tienen la fórmula general $RCO(X)_nOH$ en la que R es un grupo alquilo C10-30, X es $-OCH_2CH_2-$ (es decir, derivado de etilenglicol u óxido) u -

65

OCH₂CHCH₃- (es decir, derivado de propilenglicol u óxido), y n es un número entero de aproximadamente 6 a aproximadamente 200. Otros tensioactivos no iónicos son los productos de condensación de óxidos de alquileo con 2 moles de ácidos grasos (es decir, diésteres de óxido de alquileo de ácidos grasos). Estos materiales tienen la fórmula general RCO(X)_nOOCR en la que R es un grupo alquilo C10-30, X es -OCH₂CH₂- (es decir, derivado de etilenglicol u óxido) u OCH₂CHCH₃- (es decir, derivado de propilenglicol u óxido), y n es un número entero de aproximadamente 6 a aproximadamente 100.

Otros tensioactivos no iónicos son los productos de condensación de óxidos de alquileo con alcoholes grasos (es decir, éteres de óxido de alquileo de alcoholes grasos). Estos materiales tienen la fórmula general R (X)_nOR' en la que R es un grupo alquilo C10-30, X es -OCH₂CH₂- (es decir, derivado de etilenglicol u óxido) u -OCH₂CHCH₃- (es decir, derivado de propilenglicol u óxido), y n es un número entero de aproximadamente 6 a aproximadamente 100 y R' es H o un grupo alquilo C10-30. Aún otros tensioactivos no iónicos son los productos de condensación de los óxidos de alquileo con ácidos grasos y alcoholes grasos (es decir, en el que la porción de óxido de polialquileo está esterificada en un extremo con un ácido graso y esterificada (es decir, conectada a través de un enlace éter) en el otro extremo con un alcohol graso). Estos materiales tienen la fórmula general RCO (X)_nO' en la que R y R' son grupos alquilo C10-30, X es -OCH₂CH₂ (es decir, derivado de etilenglicol u óxido) u -OCH₂CHCH₃ - (derivado de propilenglicol u óxido), y n es un número entero de aproximadamente 6 a aproximadamente 100. Los ejemplos no limitantes de estos tensioactivos no iónicos derivados de óxido de alquileo incluyen ceteth-6, ceteth-10, ceteth-12, cetareth-6, cetareth -10, cetareth-12, steareth-6, steareth-10, steareth-12, estearato de PEG-6, estearato de PEG-10, estearato de PEG-100, estearato de PEG-12, estearato de glicerilo de PEG-20, estearato de glicerilo de PEG-80, Estearato de glicerilo PEG-10, cocoato de glicerilo PEG-30, cocoato de glicerilo PEG-80, seboato de glicerilo PEG-200, dilaurato de PEG-8, diestearato de PEG-10 y mezclas de los mismos.

Otros tensioactivos no iónicos adecuados para usar en el presente documento incluyen ésteres y poliésteres de azúcar, ésteres y poliésteres de azúcares alcoxilados, ésteres de ácidos grasos C1-C30 de alcoholes grasos C1-C30, derivados alcoxilados de ésteres de ácidos grasos C1-C30 de alcoholes grasos C1-C30, éteres alcoxilados de alcoholes grasos C1-C30, poliglicerilésteres de ácidos grasos C1-C30, ésteres C1-C30 de polioles, éteres C1-C30 de polioles, fosfatos de alquilo, fosfatos de éter graso de polioialquileo, amidas de ácidos grasos, lactilatos de acilo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de estos emulsionantes que no contienen silicio incluyen: polietilenglicol 20 sorbitán monolaurato (Polisorbato 20 o TWEEN 20), polietilenglicol 5 soja esteroil, Steareth-20, Cetareth-20, PPG-2 metilglicetil éter diestearato, Ceteth-10, Polisorbato 80 (TWEEN 80), polisorbato 40 (TWEEN 40), fosfato de cetilo, fosfato de cetilo potásico, fosfato de cetilo de dietanolamina, polisorbato 60 (TWEEN 60), estearato de glicerilo, estolato de glicerilo, polioxietileno 20 trioleato de sorbitán (Polysorbate 85), monolaurato de sorbitán, éter laurílico de polioxietileno 4, estearato de sodio, poligliceril-4 isostearato, laurato de hexilo, éter diestearato de metilglucosa PPG-2, estearato PEG-100 y mezclas de los mismos.

Otros emulsionantes útiles en el presente documento son mezclas de ésteres de ácidos grasos basadas en una mezcla de éster de ácido graso de sorbitán o de sorbitol y éster de ácido graso de sacarosa, siendo el ácido graso en cada caso, preferentemente, C8-C24, más preferentemente C10-C20. El emulsionante de éster de ácido graso preferido es una mezcla de éster de ácido graso C16-C20 de sorbitán o sorbitol con éster de ácido graso C10-C16 de sacarosa, especialmente estearato de sorbitán y cocoato de sacarosa. Esto está disponible comercialmente de ICI con el nombre comercial ARLATONE 2121.

Los tensioactivos útiles en el presente documento pueden incluir alternativamente o adicionalmente cualquiera de una amplia variedad de tensioactivos catiónicos, aniónicos, zwitteriónicos y anfóteros, tal como se conocen en la técnica. Los tensioactivos catiónicos útiles en el presente documento incluyen sales de amonio catiónicas tales como sales de amonio cuaternario y amino-amidas. Entre los ejemplos no limitantes de tensioactivos aniónicos se incluyen los isetonatos de alquilo (por ejemplo, C12-C30), alquil y alquil éter sulfatos y sales de los mismos, alquil y alquil éter fosfatos y sales de los mismos, alquil metil tauratos (por ejemplo, C12-C30), y jabones (por ejemplo, sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales sódicas o potásicas) de ácidos grasos.

Los tensioactivos anfóteros y zwitteriónicos también son útiles en el presente documento. Ejemplos de tensioactivos anfóteros y zwitteriónicos que pueden usarse en las composiciones de la presente invención son aquellos que se describen ampliamente como derivados de aminas secundarias y terciarias alifáticas en las que el radical alifático puede ser de cadena lineal o ramificada y en el que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de carbono (preferentemente C8-C18) y uno contiene un grupo aniónico hidrosoluble, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los ejemplos son alquiliminoacetatos e iminodialcanoatos y aminoalcanoatos, imidazolinio y derivados de amonio. Otros tensioactivos anfóteros y zwitteriónicos adecuados son aquellos seleccionados del grupo que consiste en betaínas, sultaínas, hidroxisultaínas, sarcosinatos de alquilo (por ejemplo, C12-C30), y sarcosinatos de alcanóilo.

Las composiciones de núcleo líquido de la presente invención pueden incluir una silicona que contiene emulsionante o tensioactivo. Una amplia variedad de emulsionantes de silicona son útiles en el presente documento. Estos emulsionantes de silicona son, típicamente, organopolisiloxanos modificados orgánicamente, también conocidos por los expertos en la técnica como tensioactivos de silicona. Los emulsionantes de silicona útiles incluyen copolios de dimeticona. Estos materiales son polidimetilsiloxanos que se han modificado para incluir cadenas laterales de

poliéter, tales como cadenas de óxido de polietileno, cadenas de óxido de polipropileno, mezclas de estas cadenas y cadenas de poliéter que contienen restos derivados tanto de óxido de etileno como de óxido de propileno. Otros ejemplos incluyen copolios de dimeticona modificados con alquilo, es decir, compuestos que contienen cadenas laterales colgantes de C2-C30. Todavía otros copolios de dimeticona útiles incluyen materiales que tienen diversos

5 restos colgantes catiónicos, aniónicos, anfóteros y zwitteriónicos.

También se pueden usar emulsionantes de copoliol de dimeticona. Los ejemplos no limitativos de copolios de dimeticona y otros tensioactivos de silicona útiles como emulsionantes en el presente documento incluyen copolímeros de poliéter de polidimetilsiloxano con cadenas laterales colgantes de polietileno, copolímeros de poliéter de polidimetilsiloxano colgantes, copolímeros de poliéter de polidimetilsiloxano con cadenas laterales colgantes mixtas de óxido de polietileno y óxido de polipropileno, copolímeros de poliéter de polidimetilsiloxano con adenaslaterales colgantes mixtos de óxido de poli(etileno)(propileno), copolímeros de poliéter e polidimetilsiloxano con cadenas laterales colgantes de organobetaina, copolímeros de poliéter de polidimetilsiloxano con cadenas laterales colgantes de carboxilato, copolímeros de poliéter de polidimetilsiloxano con cadenas laterales pendientes de amonio cuaernario; y también modificaciones adicionales de los copolímeros precedentes que contienen restos alquilo colgantes de alquilo C2-C30 lineales, ramificados o cíclicos. Ejemplos de copolios de dimeticona disponibles en el mercado en el presente documento vendidos por Dow Corning Corporation son DOW CORNING 190,193, Q2-5220, 2501 Wax, 2-5324 fluido y 3225C (este último material se vende como una mezcla con ciclometicona). El copoliol de cetil dimeticona está disponible comercialmente como una mezcla con isoestearato de poligliceril-4 (y) laurato de hexilo y se vende con el nombre comercial ABIL® WE-09 (disponible de Goldschmidt). El copoliol de cetildimeticona también está disponible comercialmente como una mezcla con hexil laurato (y) poligliceril-3 oleato (y) cetil dimeticona y se vende con el nombre comercial ABIL® WS-08 (también disponible en Goldschmidt). Otros ejemplos no limitantes de copolios de dimeticona también incluyen copoliol de lauril dimeticona, acetato de copoliol de dimeticona, adipato de copoliol de dimeticona, copoliolamina de dimeticona, behenato de copoliol de dimeticona, éter butílico de copoliol de dimeticona, hidroxistearato de copoliol de dimeticona, isoestearato de copoliol de dimeticona, laurato de copoliol de dimeticona, éter metílico de copoliol de dimeticona, fosfato de copoliol de dimeticona y estearato de copoliol de dimeticona.

La cubierta

La cubierta comprende partículas hidrófobas. Como se usa en el presente documento, "hidrófobo" incluye tanto partículas hidrófobas *per se* como partículas hidrofobizadas obtenidas por reacción de la superficie de partículas hidrófilas con un agente modificador de superficie hidrófobo.

Las partículas hidrofobizadas útiles incluyen, pero no se limitan a los mismos, polvos recubiertos con silicona o silano, o polvos recubiertos con fluoropolímero, tal como talco, caolín, mica, sericita, dolomita, flogopita, mica sintética, lepidolita, biotita, mica litia, vermiculita, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, silicato de aluminio, silicato de bario, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicato de estroncio, sales metálicas de ácido tungsténico, magnesio, sílice, ceolita, sulfato de bario, sulfato de calcio calcinado, fosfato de calcio, fluorapatito, hidroxiapatita, titania, titania pirogénica, óxido de cinc, alúmina y alúmina pirogénica. Otras partículas hidrófobas incluyen, pero no se limitan a las mismas, partículas de compuestos hidrófobos o polímeros, tales como ácidos grasos de cadena larga sólidos y sus ésteres, alcoholes y sales metálicas (por ejemplo, ácido esteárico, alcohol estearílico y estearato de magnesio), ceras hidrófobas (por ejemplo, cera parafina y cera de abejas), y fluoropolímeros (por ejemplo, fluoruro de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, politetrafluoroetileno, policlorotrifluoroetileno, polímero perfluoroalcoxi, etileno-propileno fluorado, polietileno tetrafluoroetileno, polietileno cloro trifluoroetileno, elastómero perfluorado, fluorocarbono, fluoruro de cloro trifluoroetileno vinilideno y perfluoropoliéter.

Entre estas, las partículas de sílice hidrofobizadas que forman una red tridimensional, una estructura agregada, son un material de cubierta preferido. La sílice puede ser una sílice precipitada o una sílice pirógena, prefiriéndose esta última. La sílice pirógena se obtiene en un proceso de hidrólisis por llama u oxidación de la llama. Su pureza es superior al 99 % en peso, generalmente superior al 99.8 % en peso. La sílice pirógena generalmente forma una red tridimensional de partículas primarias agregadas y es porosa. Las partículas primarias de sílice pirógena llevan grupos hidroxilo en su superficie y no son porosas.

También se pueden usar otros óxidos metálicos pirógenos hidrófobos, tal como óxido de titanio ahumado hidrófobo y óxido de aluminio, tal como Aeroxide.TiO₂ T805 y Aeroxide Alu C805 (ambos de EVONIK, Piscataway, NJ).

Las partículas de sílice precipitadas y pirógena, así como otras partículas hidrófilas, pueden hidrofobizarse en una etapa posterior. Los procedimientos para esta etapa son conocidos por el experto en la materia.

El documento WO2011/076518 desvela estas y otras partículas de sílice hidrófobas o hidrofobizadas adecuadas para usar como el material de cubierta de la presente invención.

Los agentes modificadores de la superficie hidrófobos incluyen silanos, que incluyen organosilanos, holoorganosilanos y polisiloxanos cíclicos, que pueden usarse individualmente o como una mezcla. Los ejemplos de agentes modificadores de la superficie hidrófobos incluyen octiltrimetoxisilano, octiltriétoxisilano,

hexametildisilazano, hexadeciltrimetoxisilano, hexadeciltrióxido de silicio, dimetilpolisiloxano, nonafluorohexiltrimetoxisilano, tridecafluorooctiltrimetoxisilano y tridecafluorooctiltrióxido de silicio. Con particular preferencia, es posible usar hexametildisilazano, octiltrióxido de silicio y dimetil polisiloxanos.

5 Las partículas hidrófobas pueden ser partículas de sílice hidrofobizadas que tienen un área de superficie BET de 30 m²/g a 500 m²/g o 100 m²/g a 350 m²/g. Debido a la reacción con el agente modificador de la superficie, estas partículas pueden contener de 0,1 a 15 % en peso, generalmente de 0,5 a 5 % en peso, de carbono.

10 Los ejemplos de partículas hidrófobas útiles incluyen AEROSIL® R104 (octametildiclotetrasiloxano; 150 m²/g; 55); AEROSIL® R106 (octametildiclotetrasiloxano; 250 m²/g; 50), AEROSIL® R202 (polidimetilsiloxano, 100 m²/g; 75), AEROSIL® R805 (octilsilano; 150 m²/g; 60), AEROSIL® R812 (hexametildisilazano; 260 m²/g; 60), AEROSIL® R812S (hexametildisilazano; 220 m²/g; 65), y AEROSIL® R8200 (hexametildisilazano; 150 m²/g; 65). Las indicaciones entre paréntesis se refieren al agente modificador de la superficie, el área de superficie BET aproximada y la humectabilidad aproximada del metanol.

15 También puede ser beneficioso usar partículas de sílice pirógena hidrofobizadas en forma compactada o como gránulos.

20 Otras partículas hidrófobas adecuadas incluyen polvos finos inorgánicos, orgánicos o poliméricos recubiertos con silicón, silano o fluoro-compuestos, que se pueden usar solos o como mezcla con sílice hidrófoba o polvo de sílice hidrófoba pirógena.

25 La cantidad de partículas hidrófobas en el polvo es de aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 %, o de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 20 % o de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 % o de aproximadamente 3 % a aproximadamente 8 %, en peso, en base al total peso del polvo (que comprende partículas de núcleo/cubierta).

30 En una realización, la cubierta consiste en partículas de sílice pirógena hidrofobizada que se obtienen haciendo reaccionar una sílice pirógena hidrófila que tiene un área de superficie BET de 30 a 500 m²/g.

35 En otra realización, las partículas de sílice pirógena hidrofobizada se obtienen haciendo reaccionar una sílice pirógena hidrófila que tiene un área de superficie BET de 270 a 330 m²/g con hexametildisilazano para dar partículas de sílice pirógena hidrofobizada que tienen un área de superficie BET de 200 a 290 m²/g y un contenido de carbono de 2 a 4 % en peso y humectabilidad en metanol de al menos 50.

En una realización, los agentes activos y/o ingredientes adicionales están presentes en la cubierta.

Segundo polvo

40 El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede mezclarse con un segundo polvo. El proceso de mezcla se realiza generalmente durante el proceso de fabricación del producto. Sin embargo, el proceso de mezcla también puede llevarse a cabo después de la fabricación por un usuario antes de su uso. En este caso, el segundo polvo y el polvo que comprenden partículas de núcleo/cubierta pueden envasarse en un recipiente de doble cámara o recipientes separados.

45 En una realización, el segundo polvo comprende uno o más agentes activos sólidos, activos líquidos impregnados en materiales en polvo absorbentes, excipientes de formulación farmacéutica/cosmética sólida, o excipientes de formulación cosmética/farmacéutica líquidos impregnados en materiales en polvo absorbentes.

50 Los agentes activos sólidos que pueden usarse en el segundo polvo incluyen activos inestables, tales como ciertas vitaminas (por ejemplo, ácido ascórbico), y los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para usar en las composiciones de la presente invención incluyen, entre otros, extractos de plantas que contienen flavonoides, compuestos fenólicos, flavonas, flavanonas, isoflavonoides, mono, di y tri-terpenos, esteroides y sus derivados. Ejemplos de tales extractos de plantas incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino y extractos de propóleo y extractos de leguminosas y similares.

55 Los materiales en polvo absorbentes incluyen polvos porosos farmacéuticamente o cosméticamente aceptables, tales como sílice y sílice pirógena, polvos de almidones, y arcillas, fibras sintéticas y naturales, así como los materiales descritos como útiles para las partículas hidrófobas de la cubierta.

60 Método para fabricar partículas de núcleo/cubierta

65 Se puede hacer un núcleo líquido monofásico mediante combinación simple o mezclando o mezclando los ingredientes líquidos hasta uniformidad. No se requiere alta cizalladura para esta etapa, ya que la mezcla de líquidos miscibles no requiere una energía elevada. La mezcla de líquidos para esta etapa se puede hacer con equipos como licuadoras, mezcladores a escala de laboratorio u homogeneizadores. La muestra puede calentarse en los casos en

que un agente activo contenido en ella requiera una temperatura más alta para disolverse en la mezcla líquida. El líquido homogéneo resultante se puede convertir en un polvo mezclando con las partículas hidrófobas de la cubierta con cizalladura alta, tal como con una licuadora o un mezclador de rotor-estator u otros mezcladores en línea de alta velocidad de rotación. Es preferible realizar la etapa de pulverización con todos los contenidos a temperatura ambiente o inferior.

En el caso de un núcleo líquido que comprende una emulsión, los ingredientes del núcleo líquido, incluidos los líquidos inmiscibles, y/o los agentes activos, y los emulsionantes se mezclan con alta cizalladura hasta que se forma una emulsión. La mezcla para esta etapa se puede hacer con equipos, tales como licuadoras u homogeneizadores. La muestra puede calentarse en los casos en que el agente activo requiera una temperatura más alta para disolverse en el líquido. La emulsión resultante se puede convertir en un polvo mezclando con las partículas hidrófobas con alta cizalladura, tal como con una licuadora o mezclador de rotor-estator u otros mezcladores en línea de alta velocidad de rotación. Es preferible realizar la etapa de pulverización con todos los contenidos a temperatura ambiente o inferior.

Los métodos de uso de mezcladores de alta velocidad de rotación para mezclar polvo-líquido para preparar las composiciones de núcleo/cubierta son conocidos en la técnica. La energía de la mezcla debe ser lo suficientemente alta como para romper el líquido en gotitas finas para ser cubiertas o encapsuladas por la cubierta de polvo hidrófobo. L. Forny et. al. ("Influence of mixing characteristics for water encapsulation by self-assembling hydrophobic silica nanoparticles," Powder Technology 189, 2009, páginas 263-269) describen el método y los requisitos para tal preparación.

Uso

El polvo que comprende las partículas de núcleo/cubierta tiene una gran versatilidad de aplicaciones y se puede usar en muchos productos de consumo y médicos para uso humano y animal, tal como composiciones ingeribles (tales como comprimidos y cápsulas), composiciones tópicas (tales como cremas, locions, geles, champús, limpiadores, parches de polvos, vendas y mascarillas para aplicar sobre la piel o membranas mucosas), prendas de ropa (tales como prendas interiores, ropainterior, sujetadores, camias, pantalones, medias, calcetines, gorros, mascarillas faciales, fuantes y manoplas), ropa blanca (tales como toallas, fundas de almohadas o cobertores y sábanas), productos desinfectantes para uso doméstico y clínico, microcidas para plantas y dispositivos (tales como cepillos de dientes, hilo dental, implantes o inserciones periodontales, aparatos ortopédicos ortodónticos, cubiertas/soportes de articulaciones, parches bucales, insertos o implantes oculares, tales como lentes de contacto, implantes o insertos nasales, productos de limpieza de lentes de contacto, apósitos para heridas, pañales, compresas, toallitas, tampones, supositorios rectales y vaginales, y en recubrimientos o superficies embebidas sobre dispositivos médicos y otras superficies en las que se desean efectos antimicrobianos o beneficiosos).

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede incorporarse sobre fibras, telas no tejidas, hidrocoloides, adhesivos, películas, polímeros y otros sustratos. En una realización, el polvo está en contacto con una interfaz de tejido. Los métodos de aplicación del polvo sobre sustratos incluyen recubrimiento por pulverización electrostática, tamizado mecánico, coextrusión y pulverización con adhesivo.

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede contener una amplia gama de agentes activos utilizados para diversas aplicaciones como se describe en las secciones a continuación.

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede administrarse por vía tópica, localmente (por vía bucal, nasal, retal o vaginal) o sistémicamente (por ejemplo, vía oral) a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita tratamiento para una afección o enfermedad, o para proporcionar un efecto terapéutico. Tales efectos terapéuticos incluyen, entre otros: efectos antimicrobianos (por ejemplo, efectos antibacterianos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios); efectos antiinflamatorios, incluidos los efectos en los tejidos superficiales o profundos (por ejemplo, reducción o eliminación del edema o enrojecimiento de los tejidos blandos); eliminación o reducción del dolor, picazón u otras molestias sensoriales; regeneración o mejora de la cicatrización de tejidos duros (por ejemplo, aumentar la tasa de crecimiento de uñas o recrecimiento de cabello por pérdida por alopecia) o aumentar el volumen del tejido blando (por ejemplo, aumento de colágeno o elastina en la piel o los labios); aumento del metabolismo de los adipocitos o mejora del aspecto del cuerpo (por ejemplo, efectos en el contorno o la forma del cuerpo, y reducción de la celulitis); y aumento de la circulación de la sangre o los linfocitos.

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede combinarse con uno o más agentes activos distintos que no están contenidos en un segundo polvo.

Composiciones tópicas para la piel

En una realización, la invención proporciona una composición tópica que contiene el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta que es adecuada para administrar a la piel de mamíferos, tal como la piel humana. En una realización, dicha composición tópica contiene una cantidad segura y eficaz de (i) el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta, y (ii) un vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones tópicas se pueden convertir en una amplia variedad de productos que incluyen, entre otros, productos para dejar sobre la piel (tal como lociones, cremas, geles, barras, pulverizadores y pomadas), productos para la limpieza de la piel (tales como lavados líquidos, barras sólidos y toallitas), productos para el cabello (tales como champús, acondicionadores, pulverizadores y mousses), cremas de afeitar, productos formadores de película (tales como mascarillas), maquillaje (tales como bases, delineadores y sombras de ojos), composiciones desodorantes y antitranspirantes, y similares. Estos tipos de productos pueden contener cualquiera de varias formas de vehículos cosmética o farmacéuticamente aceptables, que incluyen, entre otras, soluciones, suspensiones, emulsiones, tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles y formas portadoras de sólidos. Los expertos en la técnica pueden formular otras formas de productos.

En una realización, la composición tópica se usa para el tratamiento de afecciones de la piel. Los ejemplos de tales afecciones de la piel incluyen, entre otros, acné (por ejemplo, puntos negros y espinillas), rosácea, nódulo quístico y otras infecciones microbianas de la piel; signos visibles de envejecimiento de la piel (por ejemplo, arrugas, flacidez, color cetrino y manchas de la edad); piel floja o laxa, folliculitis y *pseudofoliculitis barbae*; exceso de sebo (por ejemplo, para la reducción del sebo o inhibición o control de la piel grasa/brillante); pigmentación (por ejemplo, para la reducción de la hiperpigmentación, tales como pecas, melasma, comedones actínicos y seniles, manchas de la edad, hipermelanosis postinflamatoria, nevus de Becker y melanosis facial o aumento de la pigmentación de la piel clara); crecimiento excesivo de vello (por ejemplo, en la piel de las piernas), o crecimiento insuficiente del vello (por ejemplo, en el cuero cabelludo); dermatitis, por ejemplo, dermatitis atópica, por contacto o seborreica), eccema, ojerías, estrías, celulitis, sudoración excesiva (por ejemplo, hiperhidrosis), y/o psoriasis.

(a) Composiciones tópicas antiacné/antirosácea

En una realización, la composición tópica también contiene un agente activo antiacné y/o antirosácea. Los ejemplos de agentes antiacné y antirosácea incluyen, entre otros: retinoides, tales como tretinoína, isotretinoína, motretinida, adapaleno, tazaroteno, ácido azelaico y retinol; ácido salicílico; resorcinol; sulfacetamida; urea; antibióticos, tales como tetraciclina, clindamicina, metronidazol y eritromicina; agentes antiinflamatorios, tales como corticosteroides (por ejemplo, hidrocortisona), ibuprofeno, naproxeno y hetprofeno; e imidazoles, tales como ketoconazol y elubiol; y sales y profármacos de los mismos. Otros ejemplos de agentes activos anti-acné incluyen aceites esenciales, alfa-bisabolol, glicirricinato dipotásico, alcanfor, β -glucano, alantoina, matricaria, flavonoides tales como isoflavonas de soja, palmito, agentes quelantes, tales como EDTA, inhibidores de la lipasa, tales como plata e iones de cobre, proteínas vegetales hidrolizadas, iones inorgánicos de cloruro, yoduro, fluoruro y sus derivados no iónicos cloro, yodo, flúor, y fosfolípidos sintéticos y fosfolípidos naturales, tales como fosfolípidos ARLASILK™ CDM, SV, EFA, PLN y GLA (disponibles comercialmente de Uniqema, ICI Group of Companies, Wilton, Reino Unido).

(b) Composiciones tópicas antiedad

En una realización, la composición tópica también contiene un agente antienvjecimiento. Los ejemplos de agentes antienvjecimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a; retinoides dimetilaminoetanol (DMAE), péptidos que contienen cobre, vitaminas como la vitamina E, vitamina A (retinol y sus derivados, por ejemplo, palmitato de retinilo), vitamina C (ácido ascórbico y sus derivados, por ejemplo, ácido ascórbico 2-glucósido/AA2G), y vitamina B (p. ej., niacinamida, niacina) y sales o derivados de vitaminas como di-glucósido de ácido ascórbico y acetato o palmitato de vitamina E; alfa-hidroxiácidos y sus precursores, tales como ácido glicólico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido alfa-hidroxiisobutírico, ácido alfa-hidroxiisobutírico, ácido alfa-hidroxiisocroico, ácido atroáctico, ácido alfa-hidroxiisovalérico, etil piruvato, ácido galacturónico, ácido glucoheptónico, glucoheptano 1,4-lactona, ácido glucónico, gluconolactona, ácido glucurónico, glucuronolactona, pirotrato de isopropilo, metil piruvato, ácido mucico, ácido pirúvico, ácido sacárico, ácido sacárico 1,4-lactona, ácido tartárico y ácido tartrónico; beta hidroxiácidos tales como ácido beta-hidroxiisobutírico, ácido beta-fenil-láctico y ácido beta-fenilpirúvico; tetrahidroxipropil etilendiamina, N, N, N', N-Tetrakis (2-hidroxiisobutírico) etilendiamina (THPED); y extractos botánicos como té verde, soja, cardo mariano, algas, aloe, angélica, naranja amarga, café, hilo de oro, pomelo, hoellen, madreSelva, lágrimas de Job, lisúpero, mora, peonía, puerarua, bonito y alazor; y sus sales y profármacos.

(c) Composiciones de despigmentación tópica.

En una realización, la composición tópica contiene un agente de despigmentación. Los ejemplos de agentes de despigmentación adecuados incluyen, pero no se limitan a: extracto de soja; isoflavonas de soja; retinoides tales como retinol; ácido kójico; dipalmitato kójico; hidroquinona; arbutina ácido transexámico; vitaminas como niacinamida, niacina y vitamina C (ácido ascórbico y AA2G; ácido azelaico; ácido linolénico y ácido linoleico; placertia; regaliz; y extractos tales como manzanilla, semillas de uva y té verde, y sales y profármacos de los mismos.

(d) Composiciones antipsoriásicas tópicas.

65

En una realización, la composición tópica contiene un agente activo antipsoriásico. Ejemplos de agentes activos antipsoriásicos (por ejemplo, para la dermatitis seborreica o el tratamiento del eccema) incluyen, pero no se limitan a, corticosteroides (por ejemplo, la porción de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasono, propionato de halobetasol, triamcinonida, dexametasona, fluocinonida, fluocinolona acetónico, halcinonida, acetato de triamcinolona, hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, dipropionato de aclometasona, flurandrenolida, furoato de mometasona, acetato de metilprednisolona), metotrexato, ciclosporina, calcipotrieno, antralina, petróleo de esquisto y derivados del mismo, elubiol, ketoconazol, alquitrán de hulla, ácido salicílico, piritiona de cinc, sulfuro de selenio, hidrocortisona, azufre, mentil e hidrocloruro de pramoxina, y sales y profármacos de los mismos.

(e) Otros ingredientes tópicos

En una realización, la composición tópica contiene un extracto de planta como agente activo. Los ejemplos de extractos de plantas incluyen, pero no se limitan a, matricaria, soja, glicina soja, harina de avena, lo que, aloe vera, arándano, hamamelis, alnus, árnica, *artemisia capillaris*, raíz de asiasarum, abedul, caléndula, manzanilla, cnidium, consuelda, hinojo, galla rhois, espino blanco, planta camaleón, hipérico, azufaifa, kiwi, regaliz, magnolia, oliva, manteca de karité, coco, menta, filodendro, salvia, sasa albo-marginata, isoflavonoides naturales, isoflavonas de soja y aceites naturales esenciales.

En una realización, la composición tópica contiene uno o más agentes de tamponamiento tales como tampón de citrato, tampón de fosfato, tampón de lactato, tampón de malato, tampón de glicolato, tampón de gluconato o agente gelificante, espesante o polímero.

En una realización, la composición o producto contiene una fragancia eficaz para reducir el estrés, calmar y/o afectar el sueño, como la lavanda y la manzanilla.

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede incorporarse en composiciones para el tratamiento de la enfermedad periodontal con activos tales como, pero sin limitación, minociclina.

Composiciones tópicas para el tratamiento de heridas, lesiones y cicatrices.

En una realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se incorpora en apósitos o vendajes para heridas para proporcionar una mejora de la cicatrización o prevención de cicatrices. Las heridas o lesiones que pueden tratarse incluyen, entre otras, heridas agudas, así como heridas crónicas, como úlcera diabética, úlcera venosa y úlceras por presión.

En una realización, el apósito o vendaje para heridas contiene un agente activo comúnmente utilizado para el tratamiento tópico de heridas y cicatrices, como antibióticos, antimicrobianos, agentes que mejoran la cicatrización de heridas, medicamentos antifúngicos, medicamentos antipsoriásicos y agentes antiinflamatorios.

Los ejemplos de medicamentos antifúngicos incluyen, entre otros, miconazol, econazol, ketoconazol, sertaconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, biolargo, benconazol, benconazol, despojos de la parcela, despojos de los animales, y otros componentes, así como el pulpozonazol, yonoconazol, oxiconazol, despojos de los animales y otras partes., nistatina, ciclopirox olamina, terbinafina, amorolfina, naftifina, elubiol, griseofulvina y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables. En una realización, el fármaco antifúngico es un azol, una alilamina o una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de antibióticos (o antisépticos) incluyen, entre otros, mupirocina, sulfato de neomicina y bacitracina, polimixina B, 1-ofloxacina, tetraciclinas (clorhidrato de clortetraciclina, oxigenaciones en los que se encuentran). Cloruro de metilbencetonio, fenol, compuestos de amonio cuaternario, aceite de árbol de té y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de antimicrobianos incluyen, entre otros, sales de clorhexidina, como butilcarbamato de iodopropinilo, diazolidinil urea, digluconato de clorhexideno, acetato de clorhexideno, isetionato de clorhexideno e hidrocloruro de clorhexideno. También se pueden usar otros antimicrobianos catiónicos, como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, triclocarbono, polihexametilenbiguanida, cloruro de cetilpiridinio, metilo y cloruro de bencetonio. Otros antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a: compuestos fenólicos halogenados, tales como 2,4,4', - tricloro-2-hidroxi difenil éter (Triclosan); parachlorometa xilenol (PCMX); y alcoholes de cadena corta, tales como etanol, propanol y similares. En una realización, el alcohol está en una concentración baja (por ejemplo, menos de aproximadamente el 10 % en peso del portador, tal como menos del 5 % en peso del portador, de modo que no cause un secado indebido de la membrana barrera.

Los ejemplos de agentes antivirales para infecciones virales como el herpes y la hepatitis incluyen, entre otros, imiquimod y sus derivados, podofilox, podofilina, interferón alfa, aciclovir, famciclovir, valciclovir, reticulos y cidofovir, y sus sales y profármacos..

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, agentes antiinflamatorios esteroideos adecuados, tales como corticosteroides, tales como hidrocortisona, hidroxiltriamicinolona alfa metil dexametasona, dexametasona fosfato, beclometasona dipropionato, valtrato de clobetasol, desonida, desoximetasona, desoxicorticosterona acetato, dexametasona, diclorisona, diflorasona diacetato, difluocortolona valerato, 5 fluadrenolona, fluclorolona acetónida, fludrocortisona, flumetasona pivalato, fluosinolona acetónida, fluocinonida, éster butílico de flucortina, fluocortolona, fluprednido (flupredniliden)acetato, flurandrenolona, halcinonida, hidrocortisona acetato, hidrocortisona butirato, metilprednisolonA, triamicinolona acetónida, cortisona, cortodoxona, flucetonido, fludrocortisona, difluorosona diacetato, fluradrenalona acetónida, medrisona, amciafel, amcinafida, betametasona, clorprednisona, clorprednisona acetato, clocortelonA, clescincinolona, dichlorisona, difluprednato, 10 flucloronida, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, beclometasona dipropionato, betametasona dipropionato, triamicinolona, y sales y profármacos de los mismos.

En una realización el antiinflamatorio esteroideo para uso en la presente invención es hidrocortisona.

Una segunda clase de agentes antiinflamatorios que es útil en las composiciones de la presente invención incluye los agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Los ejemplos de agentes potenciadores de la cicatrización de heridas incluyen el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y otros factores de crecimiento, ketanserina, iloprost, prostaglandina E1 y ácido hialurónico, agentes reductores de cicatrices tales como manosa-6-fosfato, agentes analgésicos, anestésicos, crecimiento del 20 cabello, agentes potenciadores tales minoxidilo, agentes retardantes del crecimiento del cabello, tal como clorhidrato de eflornitina, antihipertensivos, medicamentos para tratar enfermedades de las arterias coronarias, agentes anticancerosos, medicamentos endocrinos y metabólicos, medicamentos neurológicos, medicamentos para el cese de adiciones químicas, enfermedades del movimiento, proteínas de proteínas y péptidos.

Tratamiento tópico de las infecciones microbianas del cuerpo

En una realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se usa, con o sin otros agentes activos 30 antifúngicos, para tratar o prevenir infecciones por hongos (por ejemplo, dermatofitos como trichophyton mentagrophytes), que incluyen, entre otros, onicomicosis, esporotricosis, tinea unguium, tinea pedis (pie de atleta), tinea cruris (jock itch), tinea corporis (tiña), tinea capitis, tinea versicolor y cándida y levadura enfermedades relacionadas con la infección (por ejemplo, candida albicans), como erupción del pañal, thrushm oral, candidiasis cutánea y vaginal, erupciones genitales, enfermedades relacionadas con la infección por Malassezia furfur, tales 35 como Pityriasis versicolor, Flypiasis foliculitis, dermatitis seborreica, eczema y caspa.

En otra realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se usa, con o sin otros agentes activos antibacterianos, para tratar y prevenir infecciones bacterianas, que incluyen, entre otros, acné, celulitis, erisipela, 40 impétigo, foliculitis y furúnculos y carbuncos., así como heridas agudas y heridas crónicas (úlceras venosas, úlceras diabéticas y úlceras por presión).

En otra realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se usa, con o sin otros agentes activos antivíricos, para tratar y prevenir infecciones virales de la piel y la mucosa, incluidas, entre otras, el molusco 45 contagioso, verrugas, infecciones por el virus del herpes simple Como el herpes labial, el herpes labial y el herpes genital.

En otra realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se usa, con o sin otros agentes activos antiparasitarios, para tratar y prevenir infecciones parasitarias, que incluyen, entre otros, infección por 50 anquilostomas, piojos, sarna, erupción de bañistas de mar y picazón del nadador.

En una realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se administra para tratar infecciones del oído (como las causadas por estreptococo oneumoniae), rinitis y/o sinusitis (como las causadas por *Haemophilus 55 influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*), y la faringitis estreptocócica (como la causada por *Streptococcus pyogenes*).

En una realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se administra por vía oral a un animal (por ejemplo, como alimento para animales) o un humano (por ejemplo, como suplemento dietético) para prevenir los brotes de enfermedades transmitidas por los alimentos (por ejemplo, provenientes de patógenos transmitidos por los 60 alimentos como *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes* y *Salmonella enterica*).

Tratamiento tópico de uñas

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta también se puede usar para estimular el crecimiento de las uñas, mejorar la resistencia de las uñas y reducir la infección o decoloración de las uñas. El polvo que comprende 65 partículas de núcleo/cubierta puede incorporarse en composiciones para el tratamiento de la onicomicosis con activos tales como, entre otros, miconazol, econazol, ketoconazol, sertaconazol, itraconazol, fluconazol, voricorazol,

clioquinol, bifoconazol, terconazol, butoconazol, compresor oxiconazol, sulconazol, saperconazol, clotrimazol, ácido undecilénico, haloprogina, butenafina, tolnaftato, nistatina, ciclopirox olamina, terbinafina, amorolfina, naftifina, elubiol, griseofulvina y sus productos farmacéuticos. El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede incorporarse en composiciones para mejorar el aspecto y la sensación de las uñas con ingredientes como, por ejemplo, biotina, pantotenato de calcio, acetato de tocoferilo, pantenol, fitantriol, colecalciferol, cloruro de calcio, Aloe Barbadensis (Jugo de hoja), proteína de seda, proteína de soja, peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, extracto de té verde, acetilcisteína y cisteína.

Tratamiento tópico para el cabello, los folículos pilosos y la piel del cuero cabelludo

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede combinarse con ciertos agentes activos para el crecimiento o el cabello, o se puede usar la mejora o el engrosamiento del cabello en el cuero cabelludo, la frente de los ojos, las pestañas o la barba para tratar las afecciones capilares por vía tópica. Pueden emplearse composiciones que contengan fármacos y/o agentes activos para estimular el crecimiento del cabello y/o prevenir la pérdida del cabello, incluyendo, entre otros, minoxidil, finasterida, cloruro de litio o lumigan.

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta tiene una ventaja única sobre las composiciones convencionales para el tratamiento del cabello debido a su excelente capacidad de flujo. por ejemplo, el polvo puede llegar fácilmente al cuero cabelludo a través del cabello adelgazado en el caso de un tratamiento de alopecia. El polvo se rompe fácilmente frotándolo suavemente con una mano o un peine, liberando el agente activo (por ejemplo, Minoxidil, finasteride, bimatoprost) en la piel del cuero cabelludo cerca de las raíces de los folículos pilosos (es decir, el bulbo piloso, que es el sitio objetivo del tratamiento tópico para el crecimiento del cabello) sin perder el activo sobre los tallos pilosos, perturbando el estilo del Cabello, o causando una apariencia indeseable del cabello como gel líquido convencional, aerosol, espuma o productos en aerosol puede hacer.

Composiciones tópicas para el dolor y la picazón

El polvo que contiene partículas de núcleo/cubierta puede contener ciertos agentes analgésicos activos y, como tal, puede prepararse para el tratamiento tópico del dolor, como el dolor en la espalda, el hombro, las articulaciones, la lesión/dolor muscular, los calambres menstruales o el dolor por frío. llaga o cancro llaga. Los agentes activos para aliviar el dolor incluyen, entre otros, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno, naproxeno, ácido salicílico, ketoprofeno y diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros agentes activos analgésicos tópicos para tratar el dolor y la picazón incluyen, entre otros, salicilato de metilo, mentol, salicilato de trolamina, capsaicina, lidocaína, benzocaína, clorhidrato de pramoxina e hidrocortisona.

Composiciones ingeribles

Las composiciones ingeribles, adecuadas para la ingestión por un mamífero tal como un ser humano, pueden prepararse usando el polvo de la invención.

En una realización, tal composición ingerible contiene una cantidad segura y eficaz de (i) al menos agente activo o fármaco, y (ii) el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta dentro de las cuales o con las cuales se encuentra el agente activo o fármaco. El agente activo puede pertenecer a cualquier categoría de medicamentos para cualquier tratamiento, incluso como un medicamento oral, o puede ser un suplemento nutricional. En una realización, la composición ingerible contiene, por unidad de dosificación (por ejemplo, polvo, cápsula, cucharadita o similar) una cantidad del agente activo necesaria para administrar una dosis efectiva para el tratamiento necesario.

En una realización, la composición ingerible comprende una cápsula de gelatina dura rellena con el polvo de la invención, en el que uno o más agentes activos se cargan en el núcleo líquido, la cubierta y/o fuera del polvo pero dentro de la cápsula de gelatina de cubierta dura. En una realización, la composición está en forma de dosificación unitaria tal como cápsulas, polvos o gránulos envasados en unidades.

En otra realización, una composición ingerible comprende dos o más polvos de la invención, cada uno de los cuales contiene un agente activo cargado en el núcleo líquido o la cubierta de cada polvo. Esta composición es particularmente adecuada para agentes activos que son químicamente incompatibles.

Las composiciones ingeribles que comprenden agentes activos contenidos en los polvos de la invención son ventajosas porque: (a) algunos o todos los agentes activos pueden disolverse en el núcleo líquido de las partículas del núcleo/cubierta, permitiendo así una absorción gastrointestinal más rápida en comparación con la dosificación sólida formas tales como comprimidos, polvos secos o cápsulas de gelatina dura rellenas de partículas secas convencionales; y (b) los agentes activos químicamente incompatibles pueden disolverse en polvos separados para evitar interacciones/reacciones químicas indeseables pero aún así proporcionar la comodidad y seguridad de un solo producto (como en una cápsula de gelatina dura) para el paciente.

Los tratamientos de ejemplo que utilizan composiciones ingeribles que contienen un polvo de la invención y agentes activos incluyen los siguientes.

(a) Tratamiento de trastornos gastrointestinales

5 En una realización, las composiciones ingeribles de acuerdo con la invención se usan para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, tales como úlceras, diarrea y dolor gastrointestinal.

Los agentes activos para el tratamiento de la diarrea incluyen, entre otros: bismutos (como el subsalicilato de bismuto), loperamida, simeticona, nitazoxanida, ciprofloxacina y rifaximina, sales y profármacos (como los ésteres).

10 Los agentes activos para tratar las úlceras gástricas incluyen, pero no se limitan a: lansoprazol, naproxeno, esomeprazol, famotidina, nizatidina, ranitidina y omeprazol, y sus sales y profármacos.

15 Los agentes activos para el tratamiento de infecciones intraabdominales incluyen, entre otros: moxifloxacina, ciprofloxacina, ceftazidima, gentamicina, ertapenem; cefepima, cefoxitina, cilastatina, imipenem; ceftriaxona, clavulanato y ticarcilina, y sus sales y profármacos.

(b) Tratamiento del dolor o la tos con composiciones ingeribles

20 En una realización, las composiciones ingeribles de acuerdo con la invención se usan para el tratamiento del dolor (tal como dolor de garganta). Las formas de dosificación oral para este propósito pueden estar en forma de, pero no limitadas a, cápsulas de gelatina dura, pastillas o polvo en aerosol. Los agentes activos conocidos para tratar el dolor de garganta incluyen, entre otros, acetaminofeno, dextrometorfano, pseudoefedrina, clorfeniramina, pseudoefedina, guaifenesina, doxilamina, cinc e ibuprofeno, y sus sales y profármacos.

(c) Suplemento oral y composiciones ingeribles alimentarias médicas

25 En una realización, las composiciones ingeribles de acuerdo con la invención, tales como cápsulas de gelatina dura o forma de dosificación en polvo, se usan para productos de suplementos orales. Los agentes activos para tal fin incluyen vitaminas y minerales, que incluyen, entre otros: fosfato de calcio dibásico, óxido de magnesio, cloruro de potasio, celulosa microcristalina, ácido ascórbico (vitamina C), fumarato ferroso, carbonato de calcio, tocoferil dl-alfa acetato (vit. E), goma arábica, palmitato de ascorbilo, beta caroteno, biotina, BHT, pantotenato de calcio, estearato de calcio, cloruro crómico, ácido cítrico, crospovidona, óxido cútrico, cianocobalamina (vit. B 12), ergocalciferol (vit. D), ácido fólico, gelatina, hipromelosa, luteína, licopeno, borato de magnesio, estearato de magnesio, sulfato de manganeso, niacinamida, niacina, sulfato de níquel, fitonadiona (vit. K), yoduro de potasio, hidrocloreto de piridoxina (vit. b 6), dióxido de silicio, silicato de aluminio y sodio, ascorbato de sodio, benzoato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, metavanadato de sodio, molibdato de sodio, selenato de sodio, ácido sorbico, clorhidrato estannoso, sacarosa, dióxido de tiamina mononitrato (vit. B1), fosfato de calcio tribásico, acetato de vitamina A (vit. A), y óxido de cinc, y sus sales y profármacos.

40 Para composiciones ingeribles que comprenden el polvo de la invención, la sílice hidrófoba pirógena, AEROSIL 972 Pharma, de EVONIK DEGUSSA CORPORATION, es particularmente adecuada para uso como las partículas hidrófobas de la cubierta.

EJEMPLOS

45 Los ejemplos se exponen a continuación para ilustrar adicionalmente la naturaleza de la invención y la manera de llevarla a cabo. Sin embargo, la invención no debe considerarse limitada a los detalles de la misma.

Ejemplo 1. Preparación de polvo de minoxidilo al 5 %

50 Se fabricó un polvo con un peso total de 200 g siguiendo los procedimientos y la composición a continuación (en % en peso):

55 1,5 % de ácido cítrico, 82 % de glicerina y 5 % de polvo de minoxidilo se agregaron a un recipiente de vidrio y se mezclaron hasta que la solución estuvo transparente a temperatura ambiente.

60 2. La mezcla líquida anterior se añadió a un mezclador de alta velocidad (por ejemplo, modelo de mezclador Oster BCBG08). Se añadió 8 % de sílice pirógena (por ejemplo, AEROSIL R812S, Evonik Degussa) a temperatura ambiente y la mezcla se mezcló en el ajuste más alto durante aproximadamente 10-20 segundos, produciendo un polvo blanquecino.

Ejemplo 2: Permeación de la piel *in vitro* de composiciones de minoxidilo al 5 % a través de la piel de cadáveres humanos.

65 Un estudio de penetración en la piel evaluó la penetración de minoxidilo en diferentes capas de piel para la muestra de crema en polvo inventiva preparada como se describe en el Ejemplo 1 en comparación con una muestra de

solución de minoxidilo al 5 % disponible en el mercado (Tratamiento de regeneración capilar Rogaine Extra Strength para hombres, solución de minoxidilo al 5 %)

5 Un conocido método de celdas de difusión de Franz (tal como se enseña en US20020006418 A1, que se incorpora aquí como referencia). Las células de Franz tenían un diámetro de 0,5 cm² y un volumen de receptor líquido de 5 ml. Se añadió una barra agitadora magnética en el compartimento del donante. El receptor líquido se llenó con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se eliminaron las burbujas de aire en el compartimento del donante. El sistema fue termostatzado a 37 °C por encima de un agitador magnético para asegurar la homogeneidad del receptor líquido durante el experimento. Se cortó una muestra de piel de cadáver de un banco de tejidos comercial (Ohio Valley Tissue and Skin Center, Cincinnati, OH, dermatomated a aproximadamente 0,4 mm) para que se ajustara a la celda de difusión de vidrio y la piel montada en la celda de Franz. Se aplicó una muestra de prueba de 20 microlitros sobre la superficie de la piel. Las muestras se recogieron del compartimento receptor en los puntos de tiempo programados de 0, 1, 3 y 6 horas.

15 Al final del estudio, la superficie de la piel se lavó con un hisopo de algodón de receptor líquido (PBS). Después del lavado, la extracción de la piel se realizó en toda la piel o en capas separadas de la piel de la epidermis y la dermis. Las muestras recogidas del compartimento receptor y de la extracción de piel se analizaron para determinar los niveles de minoxidilo con un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de Waters con el procedimiento que se detalla a continuación. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los niveles promedio finales de minoxidilo en diferentes capas de la piel se informan en microgramos (µg) para 3 réplicas diferentes. También se realizó un estudio de balance de masa de minoxidilo y el % de recuperación de minoxidilo fue mejor que el 95 % tanto para el control como para la formulación de la invención.

Tabla 1

25

	Tiempo (h)	Solución comercial de minoxidilo al 5 % (microgramo)	Composición de minoxidilo al 5 % en polvo a líquido Ejemplo 1 (microgramo)	Relación de minoxidilo: solución de polvo a líquido/comercial
	0	0,0	0,0	-
Minoxidilo acumulativo en el receptor	3	26,5	37,8	1,4
	6	48,5	92,1	1,9
	Dermis	6	8,7	17,5
Epidermis	6	14,8	18,9	1,3
Cintas	6	18,5	13,5	-
Lavado	6	737,0	629,9	-
% Recuperado	6	95,5	95,3	-

Debido a que el tejido objetivo para la administración tópica de minoxidilo son los folículos pilosos ("raíces" del cabello) que residen en lo profundo de la dermis, solo el minoxidilo que penetró y atraviesa la capa de la dermis podría alcanzar los folículos pilosos y, por lo tanto, es de importancia práctica. Es sorprendente que la composición de polvo a líquido de la presente invención haya mejorado significativamente el suministro de minoxidilo en la piel humana (es decir, alrededor del 100 % en la dermis, que es donde se encuentra el bulbo capilar) en comparación con el minoxidilo comercial. solución de la misma concentración de fármaco, como lo demuestran los resultados en la Tabla 1. Este es un hallazgo inesperado, ya que la solución de minoxidilo comercial contiene una cantidad significativa de dos potenciadores de la permeación de la piel bien conocidos, etanol (30 %) y propilenglicol (50 %), mientras que la composición de polvo a líquido de la presente invención no contiene ninguno de estos potenciadores de la permeación de la piel, sino únicamente glicerina. La glicerina no se considera generalmente como un potenciador de la permeación de la piel.

60 **Procedimiento de HPLC para la cuantificación de minoxidilo**

Se usó un sistema de HPLC (sistema de HPLC Waters Alliance®) para medir el minoxidilo con respuesta de absorción de UV a 286 nm. Se usó una columna de HPLC Luna 5 µM C18 (2) 250 x 4,6 mm (Phenomenex) para separar el analito de minoxidilo de otras impurezas en las muestras de extracto para el enjuague de la superficie, cinta retirada, epidermis, dermis y solución del receptor. La fase móvil fue un punto isocrático del 80 % (70:29:1 agua/metanol/ácido acético - pH 3,3):metanol al 20 %.

65

Ejemplo 3. Estudio del crecimiento del pelo en ratones.

Procedimiento

- 5 Se realizó un estudio de crecimiento del vello in vivo en un modelo de ratón similar al descrito en US6419913 B1. Se incluyeron cinco ratones hembra (ratones C3H, Charles River Breeding Laboratories, Kingston, N.Y) para cada artículo de prueba. Los ratones se afeitaron con una cortadora de cabello corto sin pelo en su espalda (2 x 5 cm² Área) al inicio del estudio. Los artículos de prueba se aplicaron a las áreas afeitadas de los ratones diariamente a 0,2 ml por dosis. Tanto la fase anágena capilar como la cobertura capilar se observaron visualmente y se registraron
- 10 diariamente para la condición capilar de cada ratón (fase telógena: fase de reposo en el ciclo de crecimiento del cabello: la piel afeitada no muestra bulbos/raíces de pelo oscuro; fase anágena: folículos anágenos, es decir, folículos en el estado de crecimiento del ciclo de crecimiento del cabello - la piel afeitada muestra bulbos/raíces de cabello oscuro)
- 15 Como se muestra en la Tabla 2, la composición de acuerdo con la presente invención dio como resultado que los folículos pilosos pasaran del estado de reposo al estado de crecimiento en aproximadamente cuatro días antes de la composición disponible comercialmente.
- 20 Como se muestra en la Tabla 3, la composición de acuerdo con la presente invención comenzó a crecer el cabello más pronto y creció más que la composición disponible comercialmente.

Tabla 2 - Registro de Fase de Anaaen

Duración después del tratamiento	No tratado	Punto de referencia (5 % de solución)	Polvo a crema (Ejemplo 1)
Día 1	Telógena	Telógena	Telógena
Día 2	Telógena	Telógena	Anágena
Día 3	Telógena	Telógena	Anágena
Día 6	Telógena	Anágena	Anágena
Semana 2	Telógena	Anágena	Anágena
Semana 3	Telógena	Anágena	Anágena
Semana 4	Telógena	Anágena	Anágena
Semana 5	Telógena	Anágena	Anágena
Semana 6	Telógena	Anágena	Anágena

Sistema de puntuación de cobertura de cabello

Calificacion	Descripción
0	Sin pelo
1	Unos parches de crecimiento de vello, menos de ¼ del área dorsal
2	Crecimiento capilar que cubre aproximadamente ¼ de la zona dorsal.
3	Crecimiento capilar que cubre aproximadamente la mitad de la zona dorsal.
4	Crecimiento capilar que cubre más de de la zona dorsal.
5	Crecimiento capilar que cubre completamente el área de tratamiento.

Tabla 3 - Tabla de puntuación de cobertura del cabello para ratones con pelo afeitado (n = 5 por celda al inicio del estudio)

5	Semanas	No tratado		Punto de referencia (solución de minoxidilo al 5 %)		minoxidilo al 5 % polvo a crema (Ejemplo 1)	
		Puntaje individual	Puntuación media	Puntaje individual	Puntuación media	Puntaje individual	Puntuación media
10	Wk1	0,0,0	0	0	0	1,1,1,1,1	1
	Wk2	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	1,1,1,1,1	1
	Wk3	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	1,1,1,1,1	1
15	Wk4	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	1,1,2,2,2	1.6
	Semana 5	0,0,	0	1,1,1,1,1	1	2,2,2,2,2	2
20	Semana 6	0,0,0	0	1,2,3*	2	1,2,2,4,4	2.6
	WK7	1,1,1	1	1,4,4*	3	3,4,5,5,5	4.4

* Se sacrificaron dos ratones de prueba después de la evaluación de la semana 5 para la histología del tejido

25

Ejemplo de referencia 4 - Polvo de ibuprofeno

30 La preparación de 200 gramos de ibuprofeno respectivo que contiene Fórmula A y Fórmula B se realizó con las composiciones que se muestran en la Tabla 4 a continuación, usando el proceso descrito en el Ejemplo 1. Aunque estas composiciones en polvo de polvo a líquido se hicieron inicialmente, los polvos de estos Las composiciones comenzaron a pegarse entre sí y formaron agregados después de un día, lo que indica que estas composiciones de polvo a líquido no eran estables como polvo suelto debido a la presencia de demasiados componentes no polares (DMI y/o Neutrol TE, además de La droga ibuprofeno) en el núcleo líquido.

35

Tabla 4. (En partes)

Nombre químico	Fórmula A	Fórmula B
40 Ibuprofeno	5	5
Glicerol	72	76
Dimetilisorbida (DMI)	5	0
45 Tetrahidroxipropiletildiamina (NEUTROL TE)	10	11
Sílice hidrófoba pirógena (AEROSIL R812S)	8	8
Total:	100	100

50

55 La preparación de 215 gramos de ibuprofeno respectivo que contiene Fórmula C y Fórmula D se realizó con las composiciones que se muestran en la Tabla 5 a continuación, utilizando el proceso descrito en el Ejemplo 1. A diferencia de las Fórmulas A y B, las estructuras del polvo de polvo a Las fórmulas líquidas C y D se mantuvieron estables con una excelente propiedad de flujo libre.

60

65

Tabla 5. (En partes)

	Nombre químico	Fórmula C	Fórmula d
5	Ibuprofeno	5	5
	Glicerol	90	83
	Hidróxido de sodio (50 % p/p en agua)	2	2
10	Agua	3	10
	Sílice hidrófoba pirógena (AEROSIL R812S)	7,5	7,5
	Total:	107,5	107,5

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 1000 micrómetros, comprendiendo cada partícula:
- 5 un núcleo líquido que está sustancialmente libre de agua, en el que sustancialmente libre significa 5 % en peso o menos, y comprende
- A) un líquido polar que tiene un porcentaje de polaridad superficial de al menos 24 %, en el que el porcentaje de polaridad superficial se mide utilizando el método descrito en la descripción;
- 10 B) un agente activo básico, en el que el agente activo básico se selecciona del grupo que consiste en minoxidilo, finasterida, lumigan y mezclas de los mismos, y
- C) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % en peso de al menos un agente potenciador de la solubilidad ácida que no es un ingrediente activo; y
- 15 una cubierta que comprende partículas hidrófobas.
2. El polvo de la reivindicación 1, en el que las partículas hidrófobas comprenden sílice pirógena hidrófoba.
- 20 3. El polvo de la reivindicación 2, en el que el líquido polar comprende un poliol seleccionado del grupo que consiste en gliceroles, poligliceroles, glicoles, poliglicoles y mezclas de los mismos.
4. El polvo de la reivindicación 3, en el que el poliol se selecciona del grupo que consiste en glicerol, diglicerol, triglicerol, tetraglicerol, poligliceroles que tienen más de 4 grupos glicerol, y mezclas de los mismos.
- 25 5. El polvo de la reivindicación 3, en el que el líquido polar comprende al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso de un glicerol, poliglicerol o una mezcla de los mismos.
6. El polvo de la reivindicación 1, en el que el agente activo básico comprende:
- 30 A. de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % en peso del polvo,
 B. de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso del polvo, o
 C. de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso del polvo.
- 35 7. El polvo de la reivindicación 1, en el que el mejorador de la solubilidad ácida se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido alginico, ácido alcanosulfónico, un aminoácido, ácido ascórbico, benzoico. ácido, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido graso, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y mezclas de los mismos.
- 40 8. El polvo de la reivindicación 1, en el que el agente activo básico es minoxidilo.
- 45 9. El polvo de la reivindicación 1, en el que el potenciador de la solubilidad ácida está en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso del polvo.
10. Un método para potenciar la aplicación tópica de un agente activo básico que comprende administrar por vía
- 50 tópica a un ser humano o animal la composición en polvo de acuerdo con la reivindicación 1.
11. El método de la reivindicación 10, en el que el agente activo básico comprende:
- 55 A. de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % en peso del polvo,
 B. de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso del polvo,
 C. de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso del polvo.
- 60 12. El método de la reivindicación 10, en el que el potenciador de la solubilidad ácida se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido alginico, ácido alcanosulfónico, un aminoácido, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, un ácido graso, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y mezclas de los mismos, opcionalmente en el que el potenciador de la solubilidad
- 65 ácida está en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso del polvo.

13. El método de la reivindicación 10, en el que el agente activo básico es minoxidilo.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65