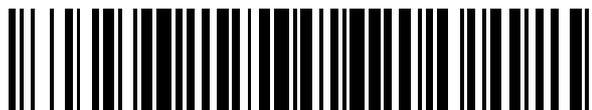


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 262**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/25</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/02</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/196</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/34</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/36</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)		
<b>A61Q 7/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/60</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/02</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/18</b>	(2007.01)		
<b>A61K 31/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/11</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/50</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/49</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/192</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/22</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/405</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/616</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2015 PCT/US2015/019588**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15153073**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2015 E 15712736 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3125858**

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

30 Prioridad:

**31.03.2014 US 201414230535**

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

**13.05.2020**

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 2 760 262 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).

**DESCRIPCION**

Composiciones y métodos para mejorar la aplicación tópica de un agente beneficioso ácido

5 La presente invención se refiere a composiciones y métodos para mejorar la aplicación tópica de un agente activo ácido. 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 por lo menos el 24%, por lo menos un agente activo ácido y por lo menos un agente potenciador de la solubilidad 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 cizallamiento. Pueden formularse ventajosamente con otros ingredientes, particularmente aquellos inestables en presencia de agua, en composiciones para el cuidado personal.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 Se sabe que en presencia de un polvo hidrófobo, como un polvo de dióxido de silicio hidrófobo (polvo de sílice recubierto de silicona), el agua se puede dispersar en gotitas finas y envolverse en el material hidrófobo, evitando así que las gotas se vuelvan a unir. 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 material hidrófobo. Durante este proceso las gotitas de agua están envueltas por las partículas sólidas y se evita que fluyan juntas de nuevo. Los primeros experimentos sobre el uso del "agua seca" como base cosmética datan de la década de 1960. Ver US 3.393.155. Estos polvos finos de flujo libre se licúan cuando se frotran sobre la piel.

20 Más recientemente, la US 6.290.941 describe composiciones de polvo a líquido cosméticas o farmacéuticas que comprenden partículas de sílice recubiertas hidrófobamente en las que se incorpora agua y un polímero soluble en agua, la composición no contiene sustancialmente aceite. Se dice que tales composiciones requieren menos sílice mientras retienen la capacidad de retención de agua y permiten una eliminación sustancial del aceite añadido de la fórmula.

25 La WO 2011/075418 describe una composición en polvo que comprende a) por lo menos un polvo en forma de partículas núcleo-cubierta, el núcleo comprendiendo agua líquida o una fase acuosa líquida y la cubierta comprendiendo partículas hidrófobas o hidrofobizadas, y b) por lo menos un portador que comprende polvo, y b1) líquido por lo menos parcialmente soluble en agua y/o b2) un sustrato reactivo al agua, cada uno localizado en y/o en el portador.

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

35 La US 2012/0315312 enseña partículas de núcleo-cubierta, cuya cubierta incluye partículas de dióxido de silicio hidrofobizadas agregadas y cuyo núcleo incluye una fase líquida. La proporción de las partículas de dióxido de silicio con la fase líquida es de 2:98 a 40:60 en base al peso total de las partículas y en la fase líquida está presente el 60-100% en peso de glicerol.

40 La Solicitud de los Estados Unidos N° 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 medio de menos de 1000 micras, cada partícula comprendiendo: 1) un núcleo líquido que está sustancialmente libre de agua y comprende un líquido polar que tiene un porcentaje de polaridad superficial de por lo menos el 24% y 2) una cubierta que comprende partículas hidrófobas. Las partículas pueden incluir un activo.

45 La Patente de los Estados Unidos N° 6.946.120 enseña una composición farmacéutica para administración tópica, que incluye, como el componente farmacéuticamente activo, por lo menos un 5% en peso de minoxidil; un ácido en una cantidad para solubilizar completamente el minoxidil; una composición solvente que incluye por lo menos dos de agua, un alcohol inferior y un cosolvente seleccionado de uno o más del grupo que consiste de alcoholes aromáticos y polihídricos; en donde cuando el cosolvente incluye propilenglicol, está presente en una cantidad de menos de aproximadamente el 10% en peso.

50 La US 2005/220860 A1 describe un polvo cosmético que contiene vitamina C pura estabilizada mediante la utilización de un "método de encapsulación múltiple".

55 Evonik Industries, 2013, consultado el 10 de junio de 2015, <[www.aerosil.com/sites/lists/IM/Documents/GF-Moisturizing-Hair-Styling-Powder-EN.pdf](http://www.aerosil.com/sites/lists/IM/Documents/GF-Moisturizing-Hair-Styling-Powder-EN.pdf)> describe un polvo para el modelado del cabello hidratante.

60

65

Aunque se describen comúnmente líquidos en polvo a base de agua, no son adecuados para formularlos con agentes activos que sean 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 gotear durante el almacenamiento, y permiten la evaporación del agua del núcleo.

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

Los solicitantes han descubierto ahora nuevas composiciones y un método para mejorar la aplicación tópica de agentes activos ácidos. Las composiciones incluyen partículas de polvo a crema que contienen un núcleo sin agua y por lo menos un potenciador de la solubilidad básico. Tales partículas son estables y útiles para formularlas con una variedad de agentes activos, incluso aquellos que son propensos a la oxidación y/o la hidrólisis. Las composiciones que contienen tales partículas también son convenientes de usar a la vez que proporcionan una sensación de piel agradable tipo cremosa, y sustentividad de la piel (la capacidad de permanecer en la piel). Las composiciones pueden usarse en productos cosméticos, para el cuidado de la piel, para el cuidado de heridas, dermatológicos y otros productos de cuidado personal, así como en otras aplicaciones e industrias.

### SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona un polvo que incluye partículas de núcleo/cubierta que tienen un tamaño de partícula medio de menos de 1000 micras, cada partícula comprendiendo un núcleo líquido que está sustancialmente libre de agua, en donde sustancialmente libre significa el 5% en peso o menos, y comprende A) un líquido polar que tiene un porcentaje de polaridad superficial de por lo menos el 24%, B) un ingrediente activo ácido, y C) del 1% al 5% en peso de por lo menos un agente potenciador de la solubilidad básico que no es un ingrediente activo; y una cubierta que comprende partículas hidrófobas.

La invención también proporciona un método para mejorar la aplicación tópica de un agente activo ácido 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 humano o animal. El polvo se convierte en una composición líquida o tipo gel o tipo crema a partir de la cual se absorbe en la piel el agente activo o beneficioso.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE EL INVENTO

Como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes son en peso en base al peso total de la composición referida.

Como se usa en la presente, "sustancialmente libre" de un ingrediente significa que contiene aproximadamente el 5% en peso o menos de ese ingrediente. Preferiblemente, sustancialmente libre de un ingrediente significa que contiene aproximadamente el 2% o menos, o aproximadamente el 1% o menos, o aproximadamente el 0,5% o menos o aproximadamente el 0,1% o menos, o aproximadamente el 0,05% o menos, o aproximadamente el 0,01% o menos, en peso de dicho ingrediente. En ciertas realizaciones, sustancialmente libre de un ingrediente significa completamente libre del ingrediente, es decir, que no contiene nada de ese ingrediente.

Como se usa en la presente, un "agente activo" o "agente beneficioso" es un compuesto (por ejemplo, un compuesto sintético o un compuesto aislado a partir de una fuente natural) que tiene un efecto cosmético o terapéutico sobre el tejido (por ejemplo, un material capaz de ejercer un efecto biológico en el cuerpo humano) como fármacos terapéuticos o agentes cosméticos. Los ejemplos de agentes activos incluyen moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, materiales de ácidos nucleicos y nutrientes como minerales y extractos. La cantidad del agente activo usado 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, pueden incorporarse agentes activos o agentes beneficiosos en el núcleo líquido y/o la cubierta de las partículas núcleo/cubierta.

Como se usa en la presente, "potenciador de la solubilidad" significa un agente usado para potenciar o mejorar la solubilidad del agente activo o beneficioso en la composición.

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

Como se usa en la presente, "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 con el área a tratar, la edad del usuario final, la duración y la naturaleza del tratamiento, el ingrediente específico o la composición empleada, el portador particular utilizado y factores similares.

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" significa el alivio o la 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 de la apariencia de arrugas/líneas finas de la piel, bolsas debajo de los ojos, celulitis, marcas de piel/hiperpigmentación o tono desigual.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en la presente no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se usa explícitamente o no, se pretende que cada cantidad proporcionada en la presente se refiera al valor dado real, y también se pretende que se refiera a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se deduciría en base a la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

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

#### **Partículas de 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, por lo menos un agente activo o beneficioso ácido y de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 5% en peso de por lo menos un agente potenciador de la solubilidad básico. El líquido polar tiene una polaridad superficial mínima. El núcleo líquido está rodeado por una capa 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 están en forma de polvo suelto unidas solo por interacciones de líquido-polvo y polvo-polvo débiles a través de fuerzas débiles de van der Waals. Cuando se somete a fuerzas leves, como frotar con las manos, las partículas del núcleo/cubierta se colapsan y el polvo se convierte en líquido, crema o gel.

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

#### **El núcleo**

El núcleo líquido comprende un líquido polar que no es agua y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% en peso de por lo menos un agente potenciador de la solubilidad básico, y por lo menos un agente activo o beneficioso ácido, 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 que representa un componente polar y otro que representa un componente no polar (o dispersivo). El componente polar, "porcentaje (%) de polaridad superficial", se determina usando el método de Fowkes descrito en Fowkes, Journal of Achievements in Materials and Manufacturing Engineering, 24, 1 (2007) 137-145.

Específicamente, la tensión superficial general de una muestra se mide cinco veces mediante el método de la placa de Wilhelmy (descrito por Derelinch et al. "Measurement of Interfacial Tension in Fluid-Fluid Systems", in Encyclopedia of Surface and Colloid Science, páginas 3152-3166, Editado por Arthur T. Hubbard, Marcel Dekker,

Inc., 2002), usando un Tensiómetro Kruss K100. La placa usada 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(tetrafluoroetileno) 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 de separar la tensión superficial total de cada muestra en componentes polares y dispersivos. De acuerdo con la teoría de la energía superficial de Fowkes, el componente dispersivo de un líquido puede determinarse conociendo 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  $\theta_{PTFE}$  = el ángulo de contacto medido entre PTFE y el líquido de la muestra. El componente de tensión superficial dispersiva ( $\sigma_L^D$ ) puede determinarse para cualquier líquido para el cual se conoce la tensión superficial total ( $\sigma_L$ ) simplemente midiendo el ángulo de contacto entre ese líquido y el PTFE ( $\theta_{PTFE}$ ) y usando la ecuación anterior. El componente de tensión superficial polar para el líquido se determina luego por diferencia ( $\sigma_L^P = \sigma_L - \sigma_L^D$ ). El porcentaje de polaridad superficial es (% =  $\sigma_L^P \cdot 100\% / \sigma_L$ ). Ver también F.M. Fowkes, Journal of Physical Chemistry, 67 (1963) 2538-2541.

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

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

El núcleo líquido contiene una cantidad segura y eficaz de un agente activo ácido. El agente activo ácido está presente en la composición de aproximadamente el 0,001 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento o de aproximadamente el 0,01 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento o de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición.

Los compuestos adecuados para su uso con la presente invención son fármacos o agentes activos ácidos débiles que contienen por lo menos un grupo funcional de ácido carboxílico o fenol, que pueden ionizarse para llevar una carga negativa. Aunque puede usarse cualquier compuesto ácido débil en la presente invención, las clases preferidas de compuestos que pertenecen a este grupo incluyen AINE, inhibidores de la enzima convertidora, agentes antimicrobianos, prostaglandinas y agentes activos para el cuidado tópico de la piel y el cabello como cafeína, ácido láctico y cualquier compuesto de extractos de plantas con por lo menos un grupo funcional de ácido carboxílico en la estructura molecular.

Los compuestos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son típicamente ácidos orgánicos débiles que contienen fracciones carboxilo. Los AINE representativos para su uso en la invención incluyen ácido salicílico, salicilatos, y sus derivados como ácido acetilsalicílico, compuestos de ácido propiónico como el ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, ketoprofeno, derivados de indol la como indometacina, compuestos de fenamato, como el ácido meclofenámico y compuestos de ácido pirrolealcanoico como la tolmetina.

Otra clase de compuestos que pertenecen a aquellos que contienen un grupo carboxilo derivatizable y para su uso en la presente invención son las 6-fluoroquinolonas, que tienen actividad antimicrobiana. Los fármacos preferidos son aquellos que tienen una función carboxilo en la posición 3 del sistema de anillo de quinolona y que poseen actividad antibacteriana.

Un uso preferido para los compuestos de fluoroquinolona es en el tratamiento de la infección por Mycobacterium, particularmente complejo intracelular M. tuberculosis, M. kansasii, M. xenopi, M. fortuitum y M. avium-M. Se cree que los agentes antibacterianos de quinolona penetran en las células bacterianas e inhiben la ADN girasa, una enzima bacteriana esencial que mantiene giros superhelicales en el ADN (Klopman, et al., 1993). Un agente antibacteriano para su uso en el tratamiento de una infección por Mycobacterium, particularmente M. avium-M. intracellulare, es la ciprofloxacina.

También se incluyen en esta clase de antimicrobianos las cefalosporinas. Las cefalosporinas para su uso en la presente invención son derivados del ácido 7-aminocefalosporánico que poseen varios sustituyentes en las posiciones 3 y 7 y que contienen un grupo carboxilo en la posición 2 del anillo. Las cefalosporinas típicamente tienen pesos que varían de 400 a 450 e incluyen cefalotina, cefalaxina, cefazolina, cefradina, cefapirina, cefamandol y cefoxitina. Dependiendo de la generación del fármaco, se sabe que las cefalosporinas son altamente activas contra organismos tanto gram positivos como gram negativos. Muchas cefalosporinas son activas contra E. coli, Klebsiella y

5 algunas cepas de *Proteus* y *Enterobacter*. Las cefalosporinas se administran típicamente por vía intravenosa ya que relativamente pocos de los compuestos se absorben lo suficientemente bien después de la ingesta oral para proporcionar niveles sistémicos adecuados para el tratamiento. Los fármacos de cefalosporina son particularmente adecuados para la administración de liposomas para el tratamiento de la infección, ya que la administración de liposomas puede reducir los efectos de toxicidad asociados incluyendo la anafilaxia, la urticaria y la fiebre.

10 Otra clase de compuestos adecuados para usar en la presente invención son las prostaglandinas. La estructura básica común a todas las prostaglandinas es el "ácido prostanoico", que consiste en un anillo de ciclopentano con 2 cadenas laterales alifáticas, una de las cuales termina en un grupo carboxilo. Hay 9 grupos de prostaglandinas, designados por las letras A-I. Las aplicaciones clínicas principales de los agentes de prostaglandinas se relacionan con sus efectos sobre el músculo liso. Debido a su capacidad para contraer el músculo liso uterino, las prostaglandinas son útiles en aplicaciones ginecológicas, como para inducir el aborto o el parto tardío. Las prostaglandinas también pueden usarse para tratar la enfermedad vascular periférica o para bloquear la secreción de ácido gástrico.

15 Otra clase de compuestos adecuados para su uso en la presente invención son los inhibidores de la enzima convertidora. Los inhibidores de la enzima convertidora son fármacos que bloquean la conversión de angiotensina I en angiotensina II y también inhiben la degradación de la bradiquinina, lo que hace que estos compuestos sean útiles como agentes antihipertensivos. Dos de tales compuestos que contienen carboxilo adecuados para su uso en la presente invención son los derivados de L-prolina captopril y enalapril.

20 El núcleo líquido contiene del 1% al 5% en peso de por lo menos un agente potenciador de la solubilidad básico que no es un ingrediente activo o agente beneficioso. Esto permite que los agentes activos o beneficiosos ácidos de otro modo insolubles o difíciles de solubilizar se solubilicen en el núcleo.

25 Los agentes potenciadores de la solubilidad adecuados para agentes activos o agentes beneficiosos ácidos incluyen bases como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, etilamina, dietilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, triisopropanolamina y mezclas de los mismos.

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

35 El núcleo líquido puede ser de una única fase (una fase). Alternativamente, el núcleo líquido puede comprender múltiples fases, por ejemplo, el núcleo líquido puede ser una emulsión o una suspensión, mientras que por lo menos un agente activo ácido está completamente disuelto en el líquido polar como la fase continua del núcleo líquido. Alternativamente, para un núcleo líquido compuesto de una emulsión, por lo menos un agente activo ácido está completamente disuelto en los líquidos que componen el núcleo líquido, concretamente el agente activo ácido en su forma disuelta distribuido entre la fase interna del líquido (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 líquido.

40 En una realización, el núcleo líquido es una fase única sustancial o completamente uniforme, concretamente, es un líquido transparente homogéneo que no contiene inhomogeneidades visibles detectables, como gotas o partículas suspendidas cuando se observa con el ojo humano sin ayuda a una distancia de aproximadamente 12 pulgadas. El núcleo líquido como una fase única puede contener otros líquidos orgánicos además del líquido polar, siempre que tales solventes orgánicos sean solubles o sustancialmente solubles, miscibles o sustancialmente miscibles en el líquido polar para mantener la homogeneidad y la transparencia del núcleo líquido. Cuando se usan 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.

45 El líquido polar puede comprender uno o más polioles. Tales polioles incluyen, pero no están limitados a glicerol (glicerina), poligliceroles, glicoles, poliglicoles y mezclas de los mismos.

50 Los ejemplos de poligliceroles incluyen, pero no están limitados a diglicerol (diglicerina), triglicerol (poliglicerina-3 o poliglicerol-3), tetraglicerol (poliglicerina-4 o poliglicerol-4), otros poligliceroles (polcerol-n, donde n > 4), y mezclas de los mismos.

55 Los ejemplos de glicoles incluyen, pero no están limitados a, 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.

60 Los ejemplos de poliglicoles incluyen, pero no están limitados a, polietilenglicol de varios pesos moleculares, concretamente, pesos moleculares que varían de 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 varios pesos moleculares y mezclas de los mismos.

5 El líquido polar puede comprender una combinación de un poliol con uno o más de otros líquidos orgánicos. Tales líquidos orgánicos incluyen, pero no están limitados a, alcoholes, isosorbidas, ésteres, éteres, lactonas y cualquier compuesto orgánico aceptable para aplicaciones de productos terapéuticos, cosméticos o personales y capaz de mantener el porcentaje de polaridad superficial del líquido polar al 24% o más.

10 Los ejemplos de alcoholes incluyen, pero no están limitados a, alcohol etílico, alcohol n-propílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol isobutílico, alcohol amílico, alcohol bencílico, octildocanol, hexildecanol, butiloctanol y mezclas de los mismos.

15 Los ejemplos de isosorbidas incluyen, pero no están limitados a, dimetil isosorbida, dietil isosorbida, etilmetil isosorbida y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la isosorbida es un éster alquílico de isosorbida como dimetil isosorbida.

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

20 Los ejemplos de éteres incluyen, pero no están limitados a, dicapril éter, dipropilenglicol monometil éter y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de lactonas incluyen, pero no están limitados a, gluconolactona.

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

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

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

35 Preferiblemente, 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 el 50% a aproximadamente el 100%, o más de aproximadamente el 70%, o más de aproximadamente el 80%, o el 85% o más, en peso del líquido polar del núcleo líquido. El resto del núcleo líquido puede ser uno o más líquidos orgánicos como polioles, alcoholes o isosorbidas sin glicerol.

40 En una realización, el núcleo líquido puede comprender además por lo menos un polímero hidrófilo, por ejemplo, polímeros hidrófilos naturales o sintéticos. Tal polímero hidrófilo puede ser soluble o parcialmente soluble en el núcleo líquido. Los polímeros hidrófilos adecuados incluyen, pero no están limitados a, homo- y copolímeros de vinilpirrolidona (por ejemplo, PVP o copolímero PVP/PVA), homo- o copolímeros de alcohol vinílico (por ejemplo, alcohol polivinílico o PVA), poliacrilamida, homo- o copolímeros de ácidos acrílicos y/o metacrílicos, y sales y ésteres de los mismos (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 xantana). Los polímeros hidrófilos preferidos son los polímeros y copolímeros de acrilato, particularmente el poliacrilato neutralizado por neutralizadores anhidros. Polivinilo o copolímero de metilvinilétermaleico anhídrido (por ejemplo, Gantrez® AN-119, 139, 149, etc.)

55 La incorporación de tales polímeros en el núcleo líquido mejora las interacciones entre el núcleo líquido y las partículas hidrófobas de la cubierta, facilitando de este modo 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 el almacenamiento.

60 Si se usa, la cantidad de polímero hidrófilo es habitualmente de hasta aproximadamente el 10%, o igual o menos de aproximadamente el 5%, o igual o menos de aproximadamente el 3%, o igual o menos de aproximadamente el 2%, en peso del núcleo líquido.

65 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. Pueden usarse agentes o excipientes activos farmacéutica 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 débiles) para el ajuste de la acidez, tampones, quelantes, antioxidantes, espesantes o agentes gelificantes.

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

5 El núcleo líquido puede comprender uno o más surfactantes emulsificantes (emulsionantes) usados comúnmente en productos farmacéuticos o cosméticos.

10 En una realización, el núcleo líquido comprende una emulsión (por ejemplo, emulsión simple, multiemulsión o nanoemulsión), en la que hay por lo menos una fase interna (por ejemplo, fase oleosa) y por lo 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 por lo menos una sustancia lipofílica, que es un líquido a temperatura ambiente, y es esencialmente inmiscible con las fases líquidas polares externas. Los aceites ejemplares no limitativos incluyen aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceites vegetales y extractos oleaginosos de plantas- semillas, legumbres o frutas), aceites minerales, aceites/fluidos de silicona y sus derivados, y cualquier solvente lipofílico aceptable para  
15 productos farmacéuticos, tópicos o cosméticos.

Los aceites usados para la fase oleosa interna del núcleo líquido pueden ser de naturaleza volátil o no volátil. Los solventes hidrófobos adecuados para su uso en el componente de solvente hidrófobo volátil se seleccionan del grupo que consiste de hidrocarburos de cadena ramificada, siliconas, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos de cadena ramificada líquidos y triglicéridos (por ejemplo, triglicérido caprílico/cáprico), miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos hidrófobos de cadena ramificada preferidos útiles como el componente solvente en la presente contienen de aproximadamente 7 a aproximadamente 14, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 13, y lo más preferible 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 de Exxon Chemical Co; los ejemplos incluyen Isopar E (isoparafinas C.sub.8-C.sub.9), Isopar™ H y K (isoparafinas C.sub.11-C.sub.12) e Isopar™ L (isoparafinas C.sub.11-C.sub.13) o mezclas de las mismas. Otros hidrocarburos de cadena ramificada adecuados son isododecano e isoundecano. Se prefiere el isododecano y está disponible comercialmente en Presperse, Inc. (South Plainfield, NJ, USA) como Permethyl™ M 99A.  
20  
25  
30

Las siliconas preferidas útiles como el componente de solvente hidrófobo volátil incluyen siloxanos volátiles como fenil pentametil disiloxano, feniletilpentametil disiloxano, hexametil disiloxano, metoxi propilheptametil ciclotetrasiloxano, cloropropil pentametil disiloxano, hidroxipropil pentametil disiloxano, octametil ciclotetrasiloxano, decametil ciclopentasiloxano, y mezclas de los mismos. Más preferidas entre las siliconas son las ciclometiconas, ejemplos de las cuales incluyen hexametil disiloxano, octametil ciclo tetrasiloxano, decametil ciclopentasiloxano, ciclohexasiloxano, que son referidos comúnmente como D4, D5 y D6, respectivamente.  
35

La fase interna del aceite(s) en el núcleo líquido de la emulsión es estabilizada físicamente por los surfactantes en el núcleo líquido de la emulsión. En una realización, el núcleo líquido comprende por lo menos un surfactante polimérico que tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 1.000 Daltons a 50.000 Daltons, incluyendo, pero no limitado a, homopolímeros como poli(óxido de etileno), poli(vinilpirrolidona) y surfactantes poliméricos de copolímero de bloque e injerto como surfactantes poliméricos dibloque o tribloque conocidos como PLURONICS fabricados por BASF (Alemania) o SYNPERONIC PE fabricados por ICI (Reino Unido) que consisten de 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(metacrilato de metilo), dibloques de bloque depoliestireno- óxido de polietileno y tribloques de óxido de polietileno-bloque de poliestireno-óxido de polietileno, así como un copolímero de injerto anfipático que consiste de una estructura principal polimérica B (poliestireno o metacrilato de polimetilo) y varias cadenas A ("dientes") como el óxido de polietileno denominado estabilizador de "peine".  
40  
45  
50

En una realización, el núcleo líquido comprende por lo menos un polisacárido modificado hidrófobamente. Los polisacáridos útiles incluyen azúcares (por ejemplo, Inulina), análogos de azúcar (por ejemplo, dextranos), almidones (por ejemplo, almidones de patata o tapioca), celulosas solubles en agua (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), inulina modificada hidrófobamente (polifruktosa) como se divulga en la US 6.534.647 (incluyendo INUTEC SP1 disponible comercialmente (ORAFI, Tienen, Bélgica), dextrano modificado hidrófobamente como lo describe O. Carrier et al. ("Emulsions inversas estabilizadas por un polisacárido modificado hidrófobamente como se divulga en O. Carrier et al. ("Inverse emulsions stabilized by a hydrophobically modified polysaccharide", Carbohydrate Polymers, 84(2011)599-604), almidones modificados hidrófobamente de patata o tapioca como se divulga en la US 8.258.250, la US 7.417.020, la US20110082105A1 y la US 20110082290A1, (incluyendo NATURASURFTM PS-111 disponible comercialmente , AKZO NOBEL CHEICALS INTERNATIONAL, B.V.) y la hidroxipropilcelulosa soluble en agua modificada hidrófobamente como se divulga por 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 polisacáridos modificados hidrófobamente ejemplares, incluyen, pero no están limitados a, PEMULEN TR-1, PEMULEN TR-2,  
55  
60  
65

ETD 2020, CARBOPOL 1382 (acrilatos/polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30, por Noveon/Lubrizol, Cleveland, OH), NATROSOL CS Plus 330, 430, POLYSURF 67 (cetil hidroxietil celulosa, Hercules, Wilmington, DE), ACULYN 22 (copolímero de acrilatos/metacrilato estearéth-20, Rohm & Haas, Filadelfia, PA), ACULYN 25 (copolímero de acrilatos/metacrilato latireth-25, Rohm & Haas), ACULYN 28 (copolímero de acrilatos/metacrilato beheneth-25, Rohm & Haas), ACULYN 46 (PRG-150/alcohol estearílico/copolímero SMDI, Rohm & Haas), STABYLEN 30 (acrilatos/isodecanoato de vinilo, 3V-Sigma, Georgetown, SC), STRUCTURE 2001 (copolímero de acrilatos/estearéth-20 itaconato, National Starch), STRUCTURE 3001 (copolímero de acrilatos/ceteth-20 itaconato, National Starch), STRUCTURE PLUS (copolímero de acrilatos/aminoacrilatos/alquilo C10-30 PEG 20 itaconato, National Starch), QUATRISOFT LM-200 (policuaternio-24, Amerchol, Greensburg, LA), CAPSULE, HI-CAP 100, N-CREAMER 46, CAPSUL TA, y N-LOK-1930 (todos de Ingredion Incorporated, formalmente National Starch or Corn Products International, Inc.), Westchester, IL.

La cantidad de surfactante de polisacárido modificado hidrófobamente es generalmente de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1%, en peso del núcleo líquido.

Otros surfactantes útiles se describen por T. Tadros ("Polymeric Surfactants in Disperse Systems", Advances in Colloid and Interface Science, 147-148, 2009, páginas 281-299), y R.Y. Lochhead and S. Jones ("Polymers in Cosmetics: Recent Advances", Article 2004/07, Happi.com).

En una realización, la composición comprende por lo menos un surfactante usado típicamente para preparar emulsiones de aceite en agua (O/W) como se divulga en la 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 surfactante. Sin pretender estar limitados por la teoría, se cree que el surfactante ayuda a dispersar el componente hidrófobo en el líquido polar. El surfactante, como mínimo, debe ser lo suficientemente hidrófilo como para dispersarse en el componente hidrófilo. Los surfactantes preferidos son aquellos que tienen un HLB de por lo menos aproximadamente 8. El surfactante exacto elegido dependerá del pH de la composición y de los otros componentes presentes.

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

Ejemplos de surfactantes no iónicos que son útiles en la presente son aquellos que pueden definirse ampliamente como productos de condensación de alcoholes de cadena larga, por ejemplo, alcoholes C8-30, con polímeros de azúcar o almidón, es decir, glucósidos. Estos compuestos pueden representarse por la fórmula (S)<sub>n</sub>-O-R en donde S es una fracción de azúcar 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 puede derivarse el grupo alquilo incluyen alcohol decílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico y similares. Los ejemplos de estos surfactantes incluyen aquellos en los que S es una fracción de glucosa, R es un grupo alquilo C8-20, y n es un número entero de aproximadamente 1 a aproximadamente 9. Los ejemplos comercialmente disponibles de estos surfactantes incluyen decil poliglucósido (disponible como APG 325 CS de Henkel) y lauril poliglucósido (disponible como APG 600 CS y 625 CS de Henkel).

Otros surfactantes no iónicos útiles incluyen los productos de condensación de óxidos de alquileo con ácidos grasos (es decir, ésteres de óxido de alquileo de ácidos grasos). Estos materiales tienen la fórmula general RCO(X)<sub>n</sub>OH en donde R es un grupo alquilo C10-30, X es --OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-- (es decir, derivado de etilenglicol u óxido) o --OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>-- (es decir, derivado de propilenglicol u óxido), y n es un número entero de aproximadamente 6 a aproximadamente 200. Otros surfactantes 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)<sub>n</sub>OOCR en donde R es un grupo alquilo C10-30, X es --OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-- (es decir, derivado de etilenglicol u óxido) o --OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>-- (es decir, derivado de propilenglicol u óxido), y n es un número entero de aproximadamente 6 a aproximadamente 100.

Otros surfactantes 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)<sub>n</sub>OR' en donde R es un grupo alquilo C10-30, X es --OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-- (es decir, derivado de etilenglicol u óxido) o --OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>-- (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. Otros surfactantes no iónicos más son los productos de condensación de óxidos de alquileo con tanto ácidos grasos con alcoholes grasos (es decir, en donde la porción de óxido de polialquileo se esterifica en un extremo con un ácido graso y se esterifica (es decir, se conecta a través de un enlace de éter) en el otro extremo con un alcohol graso). Estos materiales tienen la fórmula general RCO(X)<sub>n</sub>OR'

en donde R y R' son grupos alquilo C10-30, X es --OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (es decir, derivado de etilenglicol u óxido) o -OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>- (derivado de propilenglicol u óxido), y n es un número entero de aproximadamente 6 a aproximadamente 100. Ejemplos no limitativos de estos surfactantes 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, 5 estearato de PEG-6, estearato de PEG-10, estearato de PEG-100, estearato de PEG-12, estearato de glicerilo de PEG-20, sebo de glicerilo de PEG-80, estearato de glicerilo de PEG-10, cocoato de glicerilo de PEG-30, cocoato de glicerilo de PEG-80, sebo de glicerilo de PEG-200, dilaurato de PEG-8, diestearato de PEG-10 y mezclas de los mismos.

10 Otros surfactantes no iónicos adecuados para su uso en la presente invención incluyen ésteres y poliésteres de azúcar, ésteres y poliésteres de azúcar alcoxilados, ésteres de ácido graso C1-C30 de alcoholes grasos C1-C30, derivados alcoxilados de ésteres de ácido graso C1-C30 de alcoholes grasos C1-C30, éteres alcoxilados de alcoholes grasos C1-C30, ésteres de poliglicerilo de ácidos grasos C1-C30, ésteres C1-C30 de polioles, éteres C1-C30 de polioles, fosfatos de alquilo, fosfatos de éter graso de polioxialquileo, amidas de ácidos 15 grasos, lactilatos de acilo y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitativos de estos emulsionantes que no contienen silicio incluyen: monolaurato de sorbitán de polietilenglicol 20 (Polisorbato 20 o TWEEN 20), polietilenglicol 5 esteroil de soja, Steareth-20, Cetareth-20, diestearato de éter de metilglucosa PPG-2, Ceteth-10, Polisorbato 80 (TWEEN 80), polisorbato 40 (TWEEN 40), fosfato de cetilo, cetil fosfato de potasio, cetil fosfato de dietanolamina, polisorbato 60 (TWEEN 60), estearato de glicerilo, trioleato de sorbitán polioxietileno 20 (polisorbato 85), 20 monolaurato de sorbitán, estearato sódico de polioxietileno 4 lauril éter, poliglicerilo-4 isoestearato, hexil laurato, diestearato de PPG-2 metil glucosa éter, estearato de PEG-100 y mezclas de los mismos.

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

30 Los surfactantes útiles en la presente pueden incluir alternativa o adicionalmente cualquiera de una amplia variedad de surfactantes catiónicos, aniónicos, zwitteriónicos y anfóteros, como se conocen en la técnica. Los surfactantes catiónicos útiles en la presente incluyen sales de amonio catiónicas como sales de amonio cuaternario y aminoamidas. Los ejemplos no limitativos de surfactantes aniónicos incluyen los isetonatos de alcoil (por ejemplo, C12-C30), sulfatos de alquilo y alquil éter y sales de los mismos, fosfatos de alquilo y alquil éter y sales de los 35 mismos, tauratos de alquil metilo (por ejemplo, C12-C30) y jabones (por ejemplo, sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio) de ácidos grasos.

40 Los surfactantes anfóteros y zwitteriónicos también son útiles en la presente. Ejemplos de surfactantes 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 (preferiblemente C8-C18) y uno contiene un grupo de solubilización en agua aniónico, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los ejemplos son los acetatos de alquil imino y los iminodialcanoatos y aminoalcanoatos, imidazolinio y derivados de amonio. Otros surfactantes anfóteros y 45 zwitteriónicos adecuados son aquellos seleccionados del grupo que consiste de betaínas, sultainas, hidroxisultaínas, alquil sarcosinatos (por ejemplo, C12-C30) y alcanoil sarcosinatos.

50 Las composiciones de núcleo líquido de la presente invención pueden incluir un emulsionante o surfactante que contiene silicona. En la presente son útiles una amplia variedad de emulsionantes de silicona. Estos emulsionantes de silicona son típicamente organopolisiloxanos modificados orgánicamente, también conocidos por los expertos en la técnica como surfactantes 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 como cadenas de óxido de polietileno, cadenas de óxido de polipropileno, mezclas de estas cadenas, y cadenas de poliéter que contienen fracciones derivadas tanto de óxido de etileno como de óxido de propileno. Otros 55 ejemplos incluyen copolios de dimeticona modificados con alquilo, es decir, compuestos que contienen cadenas laterales colgantes C2-C30. Otros copolios de dimeticona más útiles incluyen materiales que tienen varias fracciones colgantes catiónicas, aniónicas, anfóteras y zwitteriónicas.

60 También pueden usarse emulsionantes de dimeticona copoliol. Los ejemplos no limitativos de copoliol dimeticona y otros surfactantes de silicona útiles como emulsionantes en la presente invención incluyen copolímeros de polidimetilsiloxano poliéter con cadenas laterales de óxido de polietileno colgantes, copolímeros de polidimetilsiloxano poliéter con cadenas laterales de polipropileno de óxido colgantes, copolímeros de polidimetilsiloxano poliéter con cadenas laterales de óxido de polietileno y óxido de polipropileno mixtas colgantes, copolímeros de polidimetilsiloxano poliéter con cadenas laterales de óxido de poli(etileno)(propileno) mixtas, 65 copolímeros de polidimetilsiloxano poliéter con cadenas laterales de oragnobetaína colgantes, copolímeros de

5 polidimetilsiloxano poliéter con cadenas laterales de carboxilato colgantes, copolímeros de polidimetilsiloxano poliéter con cadenas laterales de amonio cuaternario colgantes; y también modificaciones adicionales de los copolímeros anteriores que contienen fracciones de alquilo lineal, ramificado o cíclico C2-C30 colgantes. Ejemplos de copolios de dimeticona comercialmente disponibles útiles en la presente vendidos por Dow Corning Corporation son DOW CORNING 190, 193, Q2-5220, 2501 Wax, fluido 2-5324, y 3225C (el último material se vende como una mezcla con ciclometicona). El copoliol de cetil dimeticona está disponible comercialmente como una mezcla con poligliceril-4 isoestearato (y) laurato de hexilo y se vende con el nombre comercial ABIL® WE-09 (disponible de Goldschmidt). El copoliol de cetil dimeticona también está disponible comercialmente como una mezcla con laurato de hexilo (y) oleato de poligliceril-3 (y) cetil dimeticona y se vende con el nombre comercial ABIL® WS-08 (también disponible de Goldschmidt). Otros ejemplos no limitativos de copolios de dimeticona también incluyen copoliol de lauril dimeticona, acetato de copoliol de dimeticona, adipato de copoliol de dimeticona, copiolamina de dimeticona, behenato de copoliol de dimeticona, éter butílico de copoliol de dimeticona, hidroxí estearato 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.

### 15 La cubierta

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

25 Las partículas hidrofobizadas útiles incluyen, pero no están limitadas a, polvos recubiertos con silicona o silano, o polvos recubiertos con fluoropolímero como talco, caolín, mica, sericita, dolomita, flogopita, mica sintética, lepidolita, biotita, litia mica, 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, zeolita, sulfato de bario, sulfato de calcio calcinado, fosfato de calcio, fluorapatita, hidroxiapatita, titania, titania pirógena, óxido de zinc, alúmina y alúmina pirógena. Otras partículas hidrófobas incluyen, pero no están limitadas a, partículas de compuestos hidrófobos o polímeros como ácidos grasos sólidos de cadena larga y sus ésteres, alcoholes y sales metálicas (por ejemplo, ácido esteárico, alcohol estearílico y estearato de magnesio), ceras hidrófobas (por ejemplo, cera de parafina y cera de abejas) y fluoropolímeros (por ejemplo, polivinilfluoruro, fluoruro de polivinilideno, politetrafluoroetileno, policlorotrifluoroetileno, polímero de perfluoroalcoxi, etileno-propileno fluorado, polietilentetrafluoroetileno, polietilenclorotrifluoroetileno, elastómero perfluorado, fluorocarbono, fluoruro de clorotrifluoroetilenvinilideno y perfluoropoliéter

35 Entre estos, 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 de llama u oxidación de llama. Su pureza es superior al 99% en peso, habitualmente superior al 99,8% en peso. La sílice pirógena forma habitualmente 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 pueden usarse otros óxidos metálicos pirógenos hidrófobos, como el óxido de titanio con humo hidrófobo y el óxido de aluminio, como Aeroxide TiO<sub>2</sub> T805 y Aeroxide Alu C805 (ambos de EVONIK, Piscataway, NJ).

Las partículas de sílice precipitadas y pirógenas, así como otras partículas hidrófilas pueden hidrofobizarse en un paso posterior. Los procedimientos para este paso son conocidos por el experto en la técnica.

La WO2011/076518 divulga estas y otras partículas de sílice hidrófobas o hidrofobizadas adecuadas para su uso como material de cubierta de la presente invención.

55 Los agentes modificadores de la superficie hidrófobos incluyen silanos, incluyendo organosilanos, holoorganosilanos y polisiloxanos de ciclinc, que pueden usarse individualmente o como una mezcla. Ejemplos de agentes modificadores de la superficie hidrófobos incluyen octiltrimetoxisilano, octiltriethoxisilano, hexametildisilazano, hexadeciltrimetoxisilano, hexadeciltriethoxisilano, dimetilpolisiloxano, nonafluorohexiltrimetoxisilano, tridecafluorooctiltrimetoxisilano, y tridecafluorooctiltriethoxisilano. Con particular preferencia, es posible usar hexametildisilazano, octiltriethoxisilano y dimetilpolisiloxanos.

60 Las partículas hidrófobas pueden ser partículas de sílice hidrofobizadas que tienen un área superficial de BET de 30 m<sup>2</sup>/g a 500 m<sup>2</sup>/g, o de 100 m<sup>2</sup>/g a 350 m<sup>2</sup>/g. Debido a la reacción con el agente modificador de la superficie, estas partículas pueden contener del 0,1 al 15% en peso, generalmente del 0,5 al 5% en peso, de carbono.

65 Los ejemplos de partículas hidrófobas útiles incluyen AEROSIL® R104 (octametilciclotetrasiloxano; 150 m<sup>2</sup>/g; 55); AEROSIL® R106 (octametilciclotetrasiloxano; 250 m<sup>2</sup>/g; 50), AEROSIL® R202 (polidimetilsiloxano; 100

m<sup>2</sup>/g; 75), AEROSIL® R805 (octilsilano; 150 m<sup>2</sup>/g; 60), AEROSIL® R812 (hexametildisilazano; 260 m<sup>2</sup>/g; 60), AEROSIL® R812S (hexametildisilazano; 220 m<sup>2</sup>/g; 65) y AEROSIL® R8200 (hexametildisilazano; 150 m<sup>2</sup>/g; 65). Las indicaciones entre paréntesis se refieren al agente modificador de la superficie, el área superficial de BET aproximada y la humectabilidad del metanol aproximada.

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

10 Otras partículas hidrófobas adecuadas incluyen polvos finos inorgánicos, orgánicos o poliméricos recubiertos con silicona, silano o compuestos fluorados, que pueden usarse solos o como mezcla con sílice hidrófoba o polvo de sílice pirógena hidrófoba.

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

20 En una realización, la cubierta consiste en partículas de sílice pirógena hidrofobizadas que se obtienen haciendo reaccionar una sílice pirógena hidrófila que tiene un área superficial de BET de 30 a 500 m<sup>2</sup>/g.

25 En otra realización, las partículas de sílice pirógena hidrofobizadas se obtienen haciendo reaccionar una sílice pirógena hidrófila que tiene un área superficial de BET de 270 a 330 m<sup>2</sup>/g con hexametildisilazano para dar partículas de sílice pirógena hidrofobizada que tienen un área superficial de BET de 200 a 290 m<sup>2</sup>/g y un contenido de carbono del 2 al 4% en peso y humectabilidad de metanol de por lo menos 50.

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

### Segundo polvo

30 El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede mezclarse con un segundo polvo. El proceso de mezclado se realiza habitualmente durante el proceso de fabricación del producto. Sin embargo, el proceso de mezclado 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 comprende partículas de núcleo/cubierta pueden empaquetarse en un recipiente de doble cámara o recipientes separados.

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

40 Los agentes activos sólidos que pueden usarse en el segundo polvo incluyen activos inestables como ciertas vitaminas (por ejemplo, ácido ascórbico), y los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no están limitados a, extractos vegetales que contienen flavonoides., compuestos fenólicos, flavonas, flavanonas, isoflavonoides, mono, di y tri-terpenos, esteroides y sus derivados. Ejemplos de tales extractos vegetales incluyen semillas de uva, té verde, corteza de pino y extractos de propóleos y extractos de leguminosas y similares.

45 Los materiales en polvo absorbentes incluyen polvos porosos farmacéutica o cosméticamente aceptables 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.

### Método de elaborar las partículas de núcleo/cubierta

50 Se puede hacer un núcleo líquido una sola fase simplemente combinando o mezclando los ingredientes líquidos hasta que sea uniforme. No se requiere un alto cizallamiento para este paso, ya que la mezcla de líquidos miscibles no requiere una energía alta. La mezcla líquida para este paso puede hacerse con equipos como licuadoras, mezcladoras a escala de laboratorio u homogeneizadores. La muestra puede calentarse en los casos en los que un agente activo contenido en la misma requiera una temperatura más alta para disolverse en la mezcla líquida. El líquido homogéneo resultante puede convertirse en un polvo mezclándolo con las partículas hidrófobas de la cubierta a alta cizalladura, como con una licuadora o un mezclador de rotor-estator u otros mezcladores de alta velocidad de rotación en línea. Se prefiere ejecutar el paso de pulverización con todo el contenido a temperatura ambiente o menos.

60 En el caso de un núcleo líquido que comprende una emulsión, los ingredientes del núcleo líquido, incluyendo los líquidos inmiscibles y/o los agentes activos, y los emulsionantes se mezclan juntos bajo alto cizallamiento hasta que se forma una emulsión. La mezcla para este paso puede hacerse con equipos como

65

licuadoras u homogeneizadores. La muestra puede calentarse en casos en los que el agente activo requiere una temperatura más alta para disolverse en el líquido. La emulsión resultante puede convertirse en un polvo mezclándolo con las partículas hidrófobas a alto cizallamiento, como con una licuadora o un mezclador de rotor-estator u otros mezcladores de alta velocidad de rotación en línea. Se prefiere ejecutar el paso de pulverización con todo el contenido a temperatura ambiente o menos.

En la técnica se conocen métodos para el uso mezcladores de alta velocidad de rotación para mezclar polvo-líquido para preparar las composiciones de núcleo/cubierta. La energía de la mezcla debe ser lo suficientemente alta como para romper el líquido en gotitas finas para ser cubierto o encapsulado 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 partículas de núcleo/cubierta tiene una gran versatilidad en la aplicación, y puede usarse en muchos productos médicos y de consumo para uso humano y animal como composiciones ingeribles (como comprimidos y cápsulas), composiciones tópicas (como cremas, lociones, geles, champús, limpiadores, parches de polvos, vendajes y máscaras para la aplicación sobre la piel o las membranas mucosas), prendas de vestir (como prendas interiores, ropa interior, sostenes, camisas, pantalones, pantys, calcetines, gorros, máscaras faciales, guantes y mitones), ropa de cama (como toallas, fundas de almohadas o fundas y sábanas), productos desinfectantes para entornos domésticos y clínicos, microcidas para plantas y dispositivos (como cepillos de dientes, hilo dental, implantes o insertos periodontales, aparatos ortodóncicos, envolturas/soportes para articulaciones, parches bucales, insertos o implantes oculares como lentes de contacto, implantes o insertos nasales, y productos de limpieza para lentes de contacto, vendajes para heridas, pañales, toallas sanitarias, toallitas, tampones, supositorios rectales y vaginales, y en recubrimientos o superficies incrustadas en dispositivos médicos y otras superficies donde se desean efectos antimicrobianos u otros efectos beneficiosos).

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se puede incorporar sobre fibras, no tejidos, hidrocoloides, adhesivos, películas, polímeros y otros sustratos. En una realización, el polvo está en contacto con una interfaz de tejido. Los métodos para aplicar el polvo sobre sustratos incluyen recubrimiento por pulverización electrostática, tamizado mecánico, coextrusión, pulverización adhesiva.

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede contener una amplia variedad de agentes activos usados para varias aplicaciones como se describe en las secciones siguientes.

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede administrarse tópicamente, localmente (por vía bucal, nasal, rectal o vaginal) o sistémicamente (por ejemplo, vía peroral) a un sujeto (por ejemplo, un humano) con necesidad de tratamiento para una afección o enfermedad, o para proporcionar de otra manera un efecto terapéutico. Tales efectos terapéuticos incluyen, pero no están limitados a: efectos antimicrobianos (por ejemplo, efectos antibacterianos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios); efectos antiinflamatorios incluyendo efectos en los tejidos superficiales o profundos (por ejemplo, reducir o eliminar el edema o enrojecimiento de los tejidos blandos); eliminación o reducción del dolor, picazón u otras molestias sensoriales; regeneración o mejora de la curación de tejidos duros (por ejemplo, mejorar la tasa de crecimiento de las uñas o volver a crecer el cabello debido a la alopecia) o aumentar el volumen de los tejidos blandos (por ejemplo, aumentar el colágeno o la elastina en la piel o los labios); aumentar el metabolismo de los adipocitos o mejorar la apariencia del cuerpo (por ejemplo, efectos sobre el contorno o la forma del cuerpo y reducción de la celulitis); y aumentar la circulación de sangre o linfocitos.

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

### Composiciones para la piel tópicas

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 un mamífero, 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 portador cosmética o farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones tópicas pueden convertirse en una amplia variedad de productos que incluyen, pero no están limitados a, productos sin enjuague (como lociones, cremas, geles, barras, espráis y pomadas), productos de limpieza para la piel (como lavados líquidos, barras sólidas y toallitas), productos para el cabello (como champús, acondicionadores, espráis y espumas), cremas de afeitar, productos formadores de película (como máscaras), maquillaje (como bases, delineadores y sombras de ojos), composiciones desodorantes y antitranspirantes, y similares. Estos tipos de productos pueden contener cualquiera de varias formas de portador cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero no limitado a, soluciones, suspensiones, emulsiones como

microemulsiones y nanoemulsiones, geles y formas de portadores. Otras formas de productos pueden formularse por los expertos en la técnica.

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, pero no están limitadas a, acné (por ejemplo, espinillas y puntos blancos), rosácea, nódulo quístico y otras infecciones microbianas de la piel; signos visibles del envejecimiento de la piel (por ejemplo, arrugas, flacidez, color cetrino y manchas de la edad); piel floja o laxa, foliculitis y pseudo-foliculitis barbae; exceso de sebo (por ejemplo, para reducción del sebo o inhibir o controlar la apariencia de la piel grasa/brillante); pigmentación (por ejemplo, para la reducción de la hiperpigmentación como pecas, melasma, lentigos actínicos y seniles, manchas de la edad, hipermelanosis posinflamatoria, nevus de Becker y melanosis facial o para mejorar la pigmentación de la piel clara); crecimiento excesivo del vello (por ejemplo, piel en la pierna) o crecimiento insuficiente del cabello (por ejemplo, en el cuero cabelludo); dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica, de contacto o seborreica), eccema, ojerías debajo de los ojos, estrías, celulitis, sudoración excesiva (por ejemplo, hiperhidrosis) y/o psoriasis.

(a) Composiciones anti-acné/anti-rosácea tópicas

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

(b) Composiciones antienvjecimiento tópicas

En una realización, la composición tópica también contiene un agente antienvjecimiento. Los ejemplos de agentes antienvjecimiento adecuados incluyen, pero no están limitados a; retinoides; dimeilaminoetanol (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 (por ejemplo, niacinamida, niacina) y sales o derivados vitamínicos como di-glucósido de ácido ascórbico y acetato o palmitato de vitamina E; alfa hidroxiaácidos y sus precursores como ácido glicólico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido alfa-hidroxi-butírico, ácido alfa-hidroxiisobutírico, ácido alfa-hidroxiisocaproico, ácido atrolactico, ácido alfa-hidroxiisovalerico, piruvato de etilo, ácido galacturónico, ácido glucoheptónico, glucoheptono 1,4-lactona, ácido glucónico, gluconolactona, ácido glucurónico, glucuronolactona, piruvato de isopropilo, piruvato de metilo, ácido mucico, ácido pirúvico, ácido sacárico, ácido sacárico 1,4-lactona, ácido tartárico y ácido tartrónico; beta hidroxiaácidos como ácido beta-hidroxi-butírico, ácido beta-fenil-láctico y ácido beta-fenilpirúvico; tetrahidroxipropil etilendiamina, N,N,N',N'-Tetrakis(2-hidroxi-propil)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, litospermo, mora, peonía, puerarua, arroz y cártamo; y sales y profármacos de los mismos.

(c) Composiciones de despigmentación tópicas

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

(d) Composiciones antipsoriásicas tópicas

En una realización, la composición tópica contiene un agente activo antipsoriásico. Los ejemplos de agentes activos antipsoriásicos (por ejemplo, para la dermatitis seborreica o el tratamiento del eccema) incluyen, pero no están limitados a, corticosteroides (por ejemplo, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, propionato de halobetasol, triamcinonida, dexametasona, fluciclonida, acetodina de fluciclonolona, halcinonida, acetato de triamcinolona, hidrocortisona, verlerato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, dipropionato de aclometasona, flurandrenólido, furoato de mometasona, acetato de metilprednisolona), metotrexato, ciclosporina, calcipotrieno, antralina, aceite de esquisto bituminoso y derivados del mismo, elubiol, ketoconazol, alquitrán de hulla, ácido salicílico, piritiona de zinc, sulfuro de selenio,

hidrocortisona, azufre, mentol y clorhidrato de pramoxina, y sales y profármacos de los mismos.

(e) Otros ingredientes tópicos

5 En una realización, la composición tópica contiene un extracto vegetal como agente activo. Los ejemplos de extractos vegetales incluyen, pero no están limitados a, matricaria, soja, soja de glicina, avena, trigo, aloe vera, arándano, hamamelis, ainus, árnica, artemisia capillaris, raíz de asiasarum, abedul, caléndula, camomila, cnidio, consuelda, hinojo, galia rhois, espino, houuttuynia, hypericum, azufaifa, kiwi, regaliz, magnolia, oliva, manteca de karité, coco, menta, filodendro, salvia, sasa albo-marginata, isoflavonoides naturales, isoflavonas de soja, y aceites esenciales naturales.

10 En una realización, la composición tópica contiene uno o más agentes de tamponamiento 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.

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

20 El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede incorporarse en composiciones para el tratamiento de la enfermedad periodontal con sustancias activas como, pero no limitadas a, la minociclina.

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

25 En una realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se incorpora en apósitos o vendajes para heridas para proporcionar mejora de la curación o prevención de cicatrices. Las heridas o lesiones que pueden tratarse incluyen, pero no están limitadas a, heridas agudas así como heridas crónicas que incluyen úlcera diabética, úlcera venosa y úlceras por presión.

30 En una realización, el apósito o vendaje para heridas contiene un agente activo usado comúnmente para el tratamiento tópico de heridas y cicatrices, como antibióticos, antimicrobianos, agentes potenciadores de la curación de heridas, fármacos antifúngicos, fármacos antipsoriásicos y agentes antiinflamatorios.

35 Los ejemplos de fármacos antifúngicos incluyen, pero no están limitados a, miconazol, econazol, ketoconazol, sertaconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, clioquinol, bifoconazol, terconazol, butoconazol, tioconazol, oxiconazol, sulconazol, saperconazol, cloreimazol, ácido undecilénico, haloprogina, butenafina, tolnaftato, 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 allamina, o una mezcla de los mismos.

40 Los ejemplos de antibióticos (o antisépticos) incluyen, pero no están limitados a, mupirocina, neomicina sulfato bacitracina, polimixina B, 1-ofloxacina, tetraciclinas (clorhidrato de clortetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina-10 y clorhidrato de tetraciclina), fosfato de clindamicina, sulfato de gentamicina, metronidazol, hexilresorcinol, cloruro de metilbencetonio, fenol, compuestos de amonio cuaternario, aceite de árbol de té y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

45 Los ejemplos de antimicrobianos incluyen, pero no están limitados a, sales de clorhexidina como lodopropinil butilcarbamato, diazolidinil urea, digluconato de clorhexideno, acetato de clorhexidena, isetonato de clorhexidena y clorhidrato de clorhexidena. También pueden usarse otros antimicrobianos catiónicos como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, triclocarbo, polihexametilen biguanida, cloruro de cetilpiridio, cloruro de metilo y bencetonio. Otros antimicrobianos incluyen, pero no están limitados a: compuestos fenólicos halogenados como 2,4,4',-tricloro-2-hidroxifenil difenil éter (Triclosan); paraclorometa xilenol (PCMX); y alcoholes de cadena corta como etanol, propanol y similares. En una realización, el alcohol está en una concentración baja (por ejemplo, menos del 10% en peso del portador, como menos del 5% en peso del portador) para que no provoque un secado indebido de la membrana de la barrera.

55 Los ejemplos de agentes antivirales para infecciones virales como el herpes y la hepatitis incluyen, pero no están limitados a, imiquimod y sus derivados, podofilox, podofilina, interferón alfa, aciclovir, famciclovir, valciclovir, reticulos y cidofovir, y sales y profármacos de los mismos.

60 Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen, pero no están limitados a, agentes antiinflamatorios esteroideos adecuados como corticosteroides como hidrocortisona, hidroxiltriamicinolona alfametil dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionato de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, desxametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, fluadrenolona, acetonida de fluclorolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetonida de fluosinolona, fluocinonida, butiléster de flucortina, fluortolona, (fluprednilideno)acetato de fluprednideno, flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona,

butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorosona, acetona de fluradrenalona, medrisona, amciafel, amcinafida, betametasona, clorprednisona, acetato de clorprednisona, clocortelona, clescilonona, diclorisona, difluprednato, flucoronida, flunisolida, fluorometaine, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidropentina, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, dipropionato de betametasona, triamcinolona, y sales y profármacos de los mismos. En una realización, el antiinflamatorio esteroideo para su uso en la presente invención es la 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 que mejoran la curación de heridas incluyen el factor de crecimiento derivado de plaquetas humano recombinante (PDGF) y otros factores de crecimiento, ketanserina, iloprost, prostaglandina E1 y ácido hialurónico, agentes reductores de cicatrices como manosa-6-fosfato, agentes analgésicos, anestésicos, agentes potenciadores del crecimiento del cabello como el minoxidil, agentes retardadores del crecimiento del cabello como el clorhidrato de eflornitina, antihipertensivos, medicamentos para tratar enfermedades de las arterias coronarias, agentes anticancerígenos, medicamentos endocrinos y metabólicos, medicamentos neurológicos, medicamentos para el cese de adiciones químicas, mareos por movimiento, 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 antifúngicos activos para tratar o prevenir infecciones fúngicas (por ejemplo, dermatofitos como trichophyton mentagrophytes), que incluyen, pero no están limitados a, onicomicosis, esporotricosis, tinea unguium, tinea pedis (pie de atleta), tinea cruris (tiña inguinal), tinea corporis (tiña), tinea capitis, tiña versicolor y enfermedades relacionadas con la infección por levaduras de candida (por ejemplo, candida albicans) como dermatitis del pañal, aftas bucales, candidiasis cutánea y vaginal, erupciones genitales, enfermedades relacionadas con la infección por Malassezia furfur como pitiriasis versicolor, foliculitis por pitiriasis, dermatitis seborreica y caspa.

En otra realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se usa, con o sin otros agentes antibacterianos activos, para tratar y prevenir infecciones bacterianas incluyendo, pero no limitadas a, acné, celulitis, erisipela, impétigo, foliculitis y forúnculos 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 antivirales activos, para tratar y prevenir infecciones virales de la piel y la mucosa incluyendo, pero limitadas a, molusco contagioso, verrugas, infecciones por el virus del herpes simple como herpes labial, aftas y herpes genital.

En otra realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se usa, con o sin otros agentes antiparasitarios activos para tratar y prevenir infecciones parasitarias incluyendo, pero no limitadas a, infección por anquilostomas, piojos, sarna, erupción de bañistas y picor de nadador.

En una realización, el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta se administra para tratar infecciones del oído (como las provocadas por estreptococos pneumoniae), rinitis y/o sinusitis (como las provocadas por Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus y Streptococcus pneumoniae), y faringitis estreptocócica (como la provocada 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 a un humano (por ejemplo, como suplemento dietético) para prevenir brotes de enfermedades transmitidas por alimentos (por ejemplo, derivadas de patógenos transmitidos por alimentos como Campylobacter jejuni, Listeria monocytogenes y Salmonella enterica).

### Tratamiento tópico de las uñas

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta también puede usarse 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 partículas de núcleo/cubierta puede incorporarse en composiciones para el tratamiento de onicomicosis con sustancias activas como, pero no limitadas a, miconazol, econazol, ketoconazol, sertaconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, clioquinol, bifoconazol, terconazol, butoconazola, tioconazol, oxiconazol, sulconazol, saperconazol, clotrimazol, ácido undecilénico, haloprogina, butenafina, tolnaftato, nistatina, ciclopirox olamina, terbinafina, amorolfina, naftifina, elubiol, griseofulvina, y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables. El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta también puede incorporarse en composiciones para mejorar la apariencia y sensación de las uñas con ingredientes como, pero no limitados a: 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, folículos capilares y piel del cuero cabelludo

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede combinarse con ciertos agentes activos para el crecimiento del cabello, o puede usarse para mejorar o engrosar el cabello del cuero cabelludo, cejas, pestañas o barba para tratar tópicamente afecciones capilares. Pueden emplearse composiciones que contengan fármacos y/o agentes activos para estimular el crecimiento del cabello y/o prevenir la caída del cabello, incluyendo pero no limitado a, minoxidil, finasterida, cloruro de litio o lumigan.

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta tiene una ventaja única sobre las composiciones para el tratamiento del cabello convencionales debido a su excelente fluidez. Por ejemplo, el polvo puede alcanzar fácilmente el cuero cabelludo a través del cabello adelgazado en el caso del tratamiento de alopecia. El polvo se rompe fácilmente frotando suavemente con una mano o un peine, liberando el agente activo (por ejemplo, minoxidil, finasterida, bimatoprost) a la piel del cuero cabelludo cerca de las raíces de los folículos capilares (es decir, el bulbo piloso, que es el sitio objetivo para el tratamiento tópico del crecimiento del cabello) sin pérdida de la sustancia activa en los tallos del cabello, alterando el estilo del cabello o causando una apariencia indeseable del cabello, como puede hacer un gel líquido, aerosol, espuma o productos en espray convencionales.

### Composiciones tópicas para el dolor y la picazón

El polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta puede contener ciertos agentes analgésicos activos y, como tal, puede prepararse para el tratamiento tópico del dolor, como dolor en la espalda, el hombro, las articulaciones, úlcera/dolor muscular, calambres menstruales o dolor por herpes labial o aftas. Los agentes activos para aliviar el dolor incluyen, pero no están limitados a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno, naproxeno, ácido salicílico, ketoprofeno y diclofenaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otros agentes activos analgésicos tópicos para tratar el dolor y la picazón incluyen, pero no están limitados a, salicilato de metilo, mentol, salicilato de trolamina, capsaicina, lidocaína, benzocaína, clorhidrato de pramoxina e hidrocortisona.

### Composiciones ingeribles

Usando el polvo de la invención pueden prepararse composiciones ingeribles, adecuadas para la ingestión por un mamífero como un humano.

En una realización, dicha composición ingerible contiene una cantidad segura y eficaz de (i) por lo menos agente o fármaco activo, y (ii) el polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta dentro de las cuales o con las cuales se encuentra el agente o fármaco activo. El agente activo puede pertenecer a cualquier categoría de fármacos para cualquier tratamiento, incluso como 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 similares) una cantidad del agente activo necesaria para administrar una dosis eficaz para el tratamiento necesitado.

En una realización, la composición ingerible comprende una cápsula de gelatina dura llena con el polvo de la invención, en donde 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 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 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) parte o todo el agente activo puede disolverse en el núcleo líquido de las partículas de núcleo/cubierta, permitiendo por tanto una absorción gastrointestinal más rápida en comparación con las formas de dosificación sólida como comprimidos, polvos secos o cápsulas de gelatina duras 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 proporcionan la conveniencia y seguridad de un solo producto (como en una cápsula de gelatina dura) para el paciente.

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

#### (a) Tratamiento del trastorno gastrointestinal

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

Los agentes activos para el tratamiento de la diarrea incluyen, pero no están limitados a: bismutos (como subsalicilato de bismuto), loperamida, simeticona, nitazoxanida, ciprofloxacina y rifaximina, sales y profármacos (como ésteres) de los mismos.

5 Los agentes activos para el tratamiento de las úlceras gástricas incluyen, pero no están limitados a: lansoprazol, naproxeno, esomeprazol, famotidina, nizatidina, ranitidina y omeprazol, y sales y profármacos de los mismos.

10 Los agentes activos para el tratamiento de infecciones intraabdominales incluyen, pero no están limitados a: moxifloxacina, ciprofloxacina, ceftazidima, gentamicina, ertapenem; cefepima, ceftioxitina, cilastatina, imipenem; ceftriaxona, clavulanato y ticarcilina, y sales y profármacos de los mismos.

(b) Tratamiento para el dolor o la tos con composiciones ingeribles

15 En una realización, las composiciones ingeribles de acuerdo con la invención se usan para el tratamiento del dolor (como dolor de garganta). Las formas de dosificación oral para este propósito pueden estar en forma de, pero no están limitadas a, cápsulas de gelatina dura, grageas o polvo de espray. Los agentes activos conocidos para tratar el dolor de garganta incluyen, pero no están limitados a: acetaminofén, dextrometorfano, pseudoefedrina, clorfeniramina, pseudoefedrina, guaifenesina, doxilamina, zinc e ibuprofeno, y sales y profármacos de los mismos.

20 (c) Suplemento oral y composiciones ingeribles alimenticias medicinales

25 En una realización, las composiciones ingeribles de acuerdo con la invención como cápsulas de gelatina dura o forma de dosificación en polvo, se usan para productos de suplementos orales. Los agentes activos para dicho propósito incluyen vitaminas y minerales, que incluyen, pero no están limitados a: fosfato de calcio dibásico, óxido de magnesio, cloruro de potasio, celulosa microcristalina, ácido ascórbico (vitamina C), fumarato ferroso, carbonato de calcio, di-alfa tocoferilo acetato (Vitamina E), acacia, palmitato de ascorbilo, betacaroteno, biotina, BHT, pantotenato de calcio, estearato de calcio, cloruro crómico, ácido cítrico, crosprovidona, óxido cúprico, cianocobalamina (Vitamina B 12), ergocalciferol (Vitamina D), ácido fólico, gelatina, hipromelosa, luteína, licopeno, borato de magnesio, estearato de magnesio, sulfato de manganeso, niacinamida, niacina, sulfato de níquel, fitonadiona (Vitamina K), yoduro de potasio, clorhidrato de piridoxina (Vitamina B), riboflavina (Vitamina B2), 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 sórbico, cloruro estañoso, sacarosa, mononitrato de tiamina (Vitamina B1), dióxido de titanio, fosfato de calcio tribásico, acetato de vitamina A (Vitamina A) y óxido de zinc, y sales y profármacos de los mismos.

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

## EJEMPLOS

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

45 Ejemplo de Referencia 1 - Preparación de polvo de minoxidil al 5%

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

1. Se añadió 5% de ácido cítrico, 82% de glicerina y 5% de polvo de minoxidil a un recipiente de vidrio y se mezcló hasta que la solución fue transparente a temperatura ambiente.

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

60 Ejemplo de Referencia 2 - permeación de piel in vitro de composiciones de minoxidil al 5% a través de piel de cadáver humano.

65 Un estudio de penetración en la piel evaluó la penetración de minoxidil en diferentes capas de piel para la muestra de polvo de crema de la invención preparada como se divulga en el Ejemplo 1 frente a una muestra de solución de minoxidil al 5% disponible comercialmente (Tratamiento de rebrote de cabello extra fuerte para hombres Rogaine, solución de minoxidil al 5%).

Se usó un método de células de difusión de Franz bien conocido (como se enseña en la US20020006418 A1, que se incorpora en la presente por referencia). Las células de Franz tenían un diámetro de 0,5 cm<sup>2</sup> y un volumen de receptor líquido de 5 ml. Se añadió una barra agitadora magnética en el compartimento 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 se termostató a 37° C por encima de un agitador magnético para garantizar 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, dermatomizado a aproximadamente 0,4 mm) para adaptarse a la célula de difusión de vidrio y se montó la piel en la célula de Franz. Se aplicó una muestra de prueba de 20 microlitros sobre la superficie de la piel. Se recogieron muestras del compartimento receptor en puntos temporales programados de 0, 1, 3 y 6 horas.

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

Tabla 1

	Tiempo (hr)	Solución de Minoxidil al 5% comercial (microgramos)	Ejemplo 1 Composición de Minoxidil al 5% polvo a líquido (microgramos)	Proporción de Minoxidil:Polvo a líquido/Solución Comercial
Minoxidil Acumulativo en el Receptor	0	0.0	0.0	-
	3	26.5	37.8	1.4
	6	48.5	92.1	1.9
Dermis	6	8.7	17.5	2.0
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 minoxidil son los folículos pilosos ("raíces" del cabello) que residen profundamente en la dermis, solo el minoxidil que penetró y cruzó la capa de la dermis podría alcanzar los folículos pilosos, y por lo tanto, son de importancia práctica. Es sorprendente que la composición de polvo a líquido de la presente invención haya mejorado la profundidad de administración del minoxidil en la piel humana significativamente (es decir, aproximadamente un 100% en la dermis, que es donde se encuentra el bulbo piloso) en comparación con la solución de minoxidil comercial 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 minoxidil 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 penetración de la piel, solo glicerina. La glicerina no se considera generalmente como un potenciador de la permeación de la piel.

Procedimiento de HPLC para la cuantificación de minoxidil

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

Ejemplo de referencia 3. Estudio de crecimiento de pelo de ratones

Procedimiento

5 Se realizó un estudio de crecimiento del cabello in vivo en un modelo de ratón similar al descrito en la 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 un cortapelos de corto a sin pelo en la espalda (área de 2 x 5 cm<sup>2</sup>) al comienzo del estudio. Los artículos de prueba se aplicaron a las áreas afeitadas de los ratones  
10 diariamente a 0,2 ml por dosis. Se observaron visualmente tanto la fase anágena del cabello como la cobertura capilar y se registraron diariamente para la condición del cabello de cada ratón (fase telógena: fase de reposo en el ciclo de crecimiento del cabello - la piel afeitada no muestra bulbos/raíces de cabello 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 pasen del estado de reposo al estado de crecimiento en aproximadamente cuatro días antes de la composición comercialmente disponible.

20 Como se muestra en la Tabla 3, la composición de acuerdo con la presente invención comenzó a hacer crecer el cabello antes y creció más cabello que con la composición disponible comercialmente.

Tabla 2 – Registro de Fase Anágena

Duración después del tratamiento	No tratado	Punto de referencia (solución al 5%)	Polvo a crema al 5% (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 del Cabello

Calificación	Descripción
0	Nada de cabello
1	Unos pocos retales de crecimiento capilar, menos de ¼ del área dorsal
2	Crecimiento capilar cubre aproximadamente ¼ del área dorsal
3	Crecimiento capilar cubre aproximadamente ½ del área dorsal
4	Crecimiento capilar cubre aproximadamente ¾ del área dorsal
5	Crecimiento capilar cubre completamente el área de tratamiento

Tabla 3 – Tabla de Puntuación de Cobertura Capilar para Pelo Afeitado de Ratones (n=5 por célula al inicio del estudio)

5	Semanas	No tratado		Punto de referencia (solución de minoxidil al 5%)		Polvo a crema minoxidil al 5% (Ejemplo 1)	
		Puntuación Individual	Puntuación Media	Puntuación Individual	Puntuación Media	Puntuación Individual	Puntuación Media
10	Semana 1	0,0,0	0	0	0	1,1,1,1,1	1
	Semana 2	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	1,1,1,1,1	1
	Semana 3	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	1,1,1,1,1	1
15	Semana 4	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
	Semana 6	0,0,0	0	1,2,3*	2	1,2,2,4,4	2.6
20	Semana 7	1,1,1	1	1,4,4*	3	3,4,5,5,5	4.4

\*Dos ratones de prueba se sacrificaron después de la semana 5 de evaluación para histología del tejido

Ejemplo 4 – Polvo de ibuprofeno

25 Se elaboró una preparación de 200 gramos de ibuprofeno respectivo que contenía Fórmula A y Fórmula B con las composiciones que se muestran en la Tabla 4 siguiente, usando el proceso descrito en el Ejemplo 1. Aunque se elaboraron estas composiciones en polvo de polvo a líquido, los polvos de estas composiciones comenzaron a adherirse entre sí y formaron agregados después de un día, lo que indica que estas composiciones de polvo a líquido no eran estables como polvo que fluye libremente debido a la presencia de demasiados componentes no polares (DMI y/o Neutrol TE, además del fármaco ibuprofeno) en el núcleo líquido.

Tabla 4. (En partes)

Nombre Químico	Fórmula A	Fórmula B
Ibuprofeno	5	5
Glicerol	72	76
Dimetilisorbida (DMI)	5	0
Tetrahidroxipropil Etilenediamina (NEUTROL TE)	10	11
Sílice hidrófoba pirógena (AEROSIL R812S)	8	8
Total:	100	100

45 La preparación de 215 gramos de ibuprofeno respectivo que contenía Fórmula C y Fórmula D se realizó con las composiciones mostradas en la Tabla 5 siguiente, usando el proceso descrito en el Ejemplo 1. A diferencia de las Fórmulas A y B, las estructuras del polvo de polvo a líquido de la Fórmula C y la Fórmula D de referencia se mantuvieron estables con excelentes propiedades de flujo libre.

Tabla 5. (En partes)

Nombre Químico	Fórmula C	Fórmula D de Referencia
Ibuprofeno	5	5
Glicerol	90	83
Hidróxido de Sodio (50% p/p en agua)	2	2
Agua	3	10
Sílice hidrófoba Pirógena (AEROSIL R812S)	7.5	7.5
Total:	107.5	107.5

**REIVINDICACIONES**

1. Un polvo que comprende partículas de núcleo/cubierta que tienen un tamaño de partícula medio de menos de 1000 micras, cada partícula comprendiendo:
- 5 un núcleo líquido que está sustancialmente libre de agua, en donde sustancialmente libre significa el 5% en peso o menos; y comprende
- 10 A) un líquido polar que tiene un porcentaje de polaridad superficial de por lo menos el 24%, en donde el porcentaje de polaridad superficial se mide usando el método proporcionado en la descripción;
- B) un agente activo ácido, y
- C) del 1% al 5% en peso de por lo menos un agente potenciador de la solubilidad básico 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.
3. El polvo de la reivindicación 2, en el que el líquido polar comprende un poliol seleccionado del grupo que consiste de glicerol, poliglicerol, glicoles, poliglicoles y mezclas de los mismos.
- 20 4. El polvo de la reivindicación 3, en el que el poliol se selecciona del grupo que consiste de glicerol, diglicerol, triglicerol, tetraglicerol, poliglicerol que tienen más de 4 grupos glicerol, y mezclas de los mismos.
5. El polvo de la reivindicación 3, en el que el líquido polar comprende por lo menos aproximadamente el 50 por ciento en peso de un glicerol, poliglicerol o una mezcla de los mismos.
- 25 6. El polvo de la reivindicación 1, en el que el agente activo ácido comprende:
- 30 A. de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 20% en peso del polvo,  
B. de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10% en peso del polvo, o  
C. de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% en peso del polvo.
7. El polvo de la reivindicación 1, en el que el potenciador de solubilidad básico se selecciona del grupo que consiste de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, etilamina, dietilamina, trietilamina., diisopropiletilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, triisopropanolamina y mezclas de los mismos.
- 35 8. El polvo de la reivindicación 1, en el que el agente activo ácido se selecciona del grupo que consiste de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, ketoprofeno, indometacina, ácido meclofenámico, tolmetina y mezclas de los mismos.
- 40 9. El polvo de la reivindicación 8, en el que el agente activo ácido es ibuprofeno.
- 45 10. Un método para mejorar la aplicación tópica de un agente activo ácido que comprende administrar tópicamente a un humano o animal la composición en polvo de acuerdo con la reivindicación 1.
11. El método de la reivindicación 10, en donde el agente activo ácido comprende:
- 50 A. de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 20% en peso del polvo,  
B. de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10% en peso del polvo, o  
C. de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% en peso del polvo.
- 55 12. El método de la reivindicación 10, en donde el potenciador de la solubilidad básico se selecciona del grupo que consiste de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, etilamina, dietilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, triisopropanolamina y mezclas de los mismos.
- 60 13. El método de la reivindicación 10, en donde el agente activo ácido se selecciona del grupo que consiste de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, ketoprofeno, indometacina, ácido meclofenámico, tolmetina y mezclas de los mismos.
- 65 14. El método de la reivindicación 13, en donde el agente activo ácido es ibuprofeno.