



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 361 459**

⑫ Número de solicitud: 201050012

⑬ Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01) **A61K 47/48** (2006.01)
A61K 31/722 (2006.01) **A61K 36/185** (2006.01)
A61K 36/328 (2006.01) **A61K 36/324** (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01) **A61K 36/36** (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **21.01.2009**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2011**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
17.06.2011

⑱ Solicitante/s: **Gynopharm, S.A.**
Carrera 14 No. 9444, Piso 7 - Torre B
Bogotá D.C., CO
Igloo Zone Chile, S.A.

⑲ Inventor/es: **Shaul Hasson Nisis, Ariel**

⑳ Agente: **Arizti Acha, Mónica**

㉑ Título: **Gel de quitosano para aplicaciones dermatológicas, proceso de obtención y uso del mismo.**

㉒ Resumen:

Gel de quitosano para aplicaciones dermatológicas, proceso de obtención y uso del mismo, se protegen las composiciones farmacéuticas que son apropiadas para dejar una película protectora sobre la piel, en base a quitosano y agentes que le confieren propiedades curativas, calmantes e hidratantes en pieles irritadas. Este gel se caracteriza por incorporar quitosano en un porcentaje que va entre 2 y un 8% y otros componentes, también en proporción definida como la Portulaca, entre 0,1 y 90% y Pantenol en proporción entre 0,1 y 45% que le confieren mejores características terapéuticas al producto y otros componentes que le dan sus características propias al gel y le confieren una estabilidad adecuada y prolongadas en el tiempo. Este gel es de aplicación externa y puede ser usado en pieles irritadas, quemaduras superficiales, dermoabrasiones, post-peeling, post-láser y en general en pieles erosionadas.

ES 2 361 459 A1

DESCRIPCIÓN

Gel de quitosano para aplicaciones dermatológicas, proceso de obtención y uso del mismo.

5 Objeto de la invención

La presente invención se relaciona con un gel en base a quitosano y más particularmente con geles formulados con excipientes que le permiten dejar una película protectora sobre la piel, después de su aplicación.

10 Esta invención se relaciona con un gel para aplicación tópica, que se caracteriza por incorporar como componente a quitosano.

Descripción del estado de la técnica

15 El quitosano es de origen natural, por lo tanto es Biocompatible. Además presenta propiedades antimicrobianas (funguicidas y bactericidas) inherentes a sus características intrínsecas. Corresponde a un polisacárido lineal de N-Acetil-D-Glucosamina desacetilado y comercialmente se obtiene por la desacetilación de la quitina.

20 El quitosano ha sido útil en la absorción de metales pesados en flujos de agua y desechos industriales y también en el desarrollo de preparados cosméticos.

Además los derivados de quitina y quitosano parcialmente acetilados han sido objeto de una importante investigación en busca de sustancias terapéuticas o materiales implantables. La Biocompatibilidad de los materiales que contienen quitosano se ha evaluado específicamente en sangre, heridas y hueso.

25 El quitosano también ha sido estudiado en sistemas de administración de fármacos a través de geles. (Cohya Y. Cols (1993) J. Microencapsulation, 10(1): 1-9).

Distintos tipos de geles se han descrito para el tratamiento de quemaduras superficiales y pieles irritadas.

30 Los hidrogeles, en general, poseen una alta biocompatibilidad y son buenos candidatos para ser empleados en implantes médicos, tratamiento de heridas y también como matrices de liberación controlada y sostenida de fármacos.

35 La degradación *in vivo* e *in Vitro* de quitina y quitosano fue estudiada por Tomihata (K. Tomihata and Y. Ikada, Biomaterials 18, 567 - 575 (1997)). La degradación *in vitro* se puede medir respecto a la velocidad de hidrólisis frente a la lisozima y la degradación *in vivo* en estudios en animales de experimentación.

40 Los resultados muestran que una quitina 100% acetilada y un quitosano 69% desacetilado, se degradan rápidamente.

Se han descrito distinguos hidrogeles para tratar heridas y quemaduras, un gel formado por quitosano, glicerol y agua, que al aplicarlo en la piel forma una membrana protectora, se emplea una concentración entre un 1-4% de quitosano y preferentemente, una concentración al 1%. Este gel básicamente se recomienda como un carrier de medicamentos, tales como; vasodilatadores sulfadiazina de plata, analgésicos y antiinflamatorios (US 4,659,700).

45 Otros hidrogeles pueden adquirir características insolubles por la adición en excipientes con carga contraria (US 5,620,706).

50 Los hidrogeles comprenden una policación, similar a quitosano, o un fármaco polibásico, como un policación natural, que se compleja con un polianión como Xanthan. Su empleo es más bien en formulaciones de liberación controlada por encapsulación.

55 Otros geles que se han descrito proviene de la interacción de quitosano con polivinilpirrolidona, son geles de poli(N-vinil-lactama)-quitosano y más particularmente geles que son absorbentes y se pueden adherir a la piel, que son flexibles y se adaptan a un contorno. Este hidromel, dependiendo de los otros componentes de su formulación, puede ser empleado para recubrimiento de heridas, quemaduras, máscaras cosméticas y recubrimiento de esmaltes cosméticos (ES 2117825).

60 Se han descrito otros geles, también en base a quitosano y polivinilpirrolidona, que comprenden una mezcla de quitosano neutralizado y una poli(n-vinil lactama), con y sin plastificante. El gel puede formarse en un empaque de herida o vendaje, donde el hidrocóide es capaz de absorber exudados sin perder su estructura. También puede ser empleado como un portador de medicamentos para dispositivos transdérmicos (WO2002/02079).

65 Otros geles de quitosano que forman parte del arte previo, se basan en quitosano, entre un 0,1% a un 0,5%, una sal de poliacohol o un azúcar entre un 1 y 2%. La sal mencionada puede ser monosfato dibásico de glicerol.

Este gel se puede formar *in situ* y administrar por vía parenteral o también servir de vehículo para administrar un producto farmacéutico (ES 2205471).

Otras formulaciones de quitosano descritas en gel comprenden el empleo de quitosano o una sal de él, un poliol-fosfato o azucarfosfato, un plastificante y un agente terapéutico. Se trata de una solución o suspensión acuosa, donde el plastificante es trietilcitrate. El quitosano empleado tiene un grado de desacetilación de un 40% o mayor.

Este gel se utiliza para la administración de medicamentos que atraviesan las mucosas, es decir la aplicación es nasal, vaginal, rectal, oral u oftálmica (WO2005/079749).

Se han descrito geles para tratar también quemaduras basados en colágeno parcialmente hidrolizado, con adición de monómeros de galactosa, pectina y la hidroxietilcelulosa, útil en el tratamiento de quemaduras de primer y segundo grado (US2003/0008830).

Otros geles descritos, que son parte del arte previo, están formados por mezclas de un poli(aldehído) hidrófilo y un polímero seleccionado del grupo que consiste en una poli(amida), una poli(amina), un poli(alcohol) y sus mezclas, se incluyen polímeros naturales, dentro de las poli(aminas) está el quitosano y sus mezclas (WO00/47149).

Este gel se emplea básicamente como portador de un agente activo o mezclas, también como una gasa para heridas.

También se han descrito geles para tratar quemaduras en base a otros polímeros que no incluyen quitosano, preparados en base a polivinil alcohol, Agar-Agar y uno o más polímeros naturales, como: gelatina, carragenina, alginato sódico, carboximetilcelulosa, goma guar y goma acacia (WO01/30407).

Se han descrito otros hidrogeles en base a quitosano, que se emplean más bien como antisépticos. Se trata de un quitosano yodado, se prepara en base a quitosano, propilenglicol, etilenglicol, etc. En un rango de concentración entre 5 y 25% y yodo elemental en el rango de concentración entre 0,05 y un 1% (US2002/0119205).

El cuerpo humano, en promedio, tiene un poco más de 1,9 m² de piel, la que es vital para regular la temperatura corporal, además de servir de barrera para enfermedades y permitir eliminar los desechos y proteger el cuerpo, entre otras funciones. Cuando la piel es destruida o dañada por alguna herida, el efecto traumático de la piel produce no sólo el daño físico, también se interrumpen las funciones fisiológicas de los tejidos internos.

El tratamiento de la piel puede ser a través de soluciones irritantes y esponjas de recubrimientos o también llamadas sólidos porosos.

Al igual que el quitosano, la quitina ha sido analizada debido a que ésta es similar en sus características a los glicosamino glicanos encontrados en la piel, porque la unidad repetitiva de la quitina, n-acetilglucosamina, se encuentra en el ácido hialurónico y es responsable de la formación de la red fibrosa de las proteínas, unidas durante la cicatrización de heridas. Por tanto, el compuesto de quitina también ha sido visualizado por diversos investigadores como promotor de una rápida regeneración termal y acelerador de procesos de cicatrización de heridas, ya que la velocidad de cicatrización, mostrada por la quitina le ha llevado a su utilización como producto componente de fármacos aplicados en heridas.

El quitosano es, luego de la quitina, un acelerador del proceso de cicatrización, debido a la menor efectividad en la capacidad acelerada de cicatrización de los residuos de glucosamina en quitosano, comparado con la n-acetilglucosaminada de la quitina.

La quitina se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, tanto en el reino animal como en el vegetal. De hecho es el segundo polímero natural más abundante, sólo superado por la celulosa, por lo que constituye un importante recurso renovable. Este polímero está compuesto por aminoazúcares unidos entre sí por enlaces glicosídicos $\beta(1\pm4)$ formando una cadena lineal de unidades de N-acetil-2-amino-2-desoxi-D-glucosa algunas de las cuales se encuentran desacetiladas. Se argumenta que la quitina natural posee un grado de acetilación, de 66%, es decir, que una de cada tres de sus unidades se encuentran desacetiladas.

El quitosano es un polisacárido lineal que se obtiene por desacetilación extensiva de la quitina y está compuesto por dos tipos de unidades estructurales distribuidas de manera aleatoria (distribución Benouliana) a lo largo de la cadena, la N-acetil-D-glucosamina y la D-glucosamina, las cuales se encuentran unidas entre sí por enlaces del tipo $\beta(1\pm4)$ glicosídicos. En la figura 1.2 se muestra la estructura de un quitosano totalmente desacetilado. Sin embargo resulta muy difícil desacetilar totalmente la quitina, y lo que usualmente se conoce como quitosano es una familia de quitinas con diferente grado de desacetilación, generalmente superior a 45%. La capacidad del quitosano de disolverse en soluciones acuosas diluidas de ácidos es el criterio comúnmente aceptado para diferenciarla de la quitina.

Todos los biomateriales que son usados en medios clínicos deben tener excelentes propiedades de superficie, ya que entran en contacto directo con el tejido vivo, cuando este material se implanta en el cuerpo. La respuesta inicial del cuerpo al biomaterial depende de esas propiedades.

El quitosano puede ser usado como piel artificial para acelerar la cicatrización y en la recuperación de úlceras o como vehículo para la liberación de drogas. Las cargas positivas del quitosano y su biocompatibilidad le permiten ser un soporte de crecimiento celular efectivo.

Además de quitosano, polímero natural que le confiere propiedades especiales a la formulación del gel, se incluyen otros componentes que permiten al producto tener una mejor acción sobre la piel irritada, quemaduras y heridas superficiales.

5 Uno de ellos es el pantenol, también conocido como provitamina B5. El D-pantenol es convertido en el cuerpo en vitamina B5, un constituyente normal de la piel y del cabello, su aplicación tópica acelera la regeneración celular y es un poderoso humectante.

10 Cuando se aplica tópicamente el pantenol se convierte en ácido d-pantoténico (o simplemente ácido pantoténico) de la piel sana, el cual actúa en el ciclo de generación de energía bioquímica por la mitocondria y es fundamental para la síntesis de lípidos, proteínas y de la unión en cadena entre lípidos-proteínas y carbohidratos.

15 Cuando no existen cantidades suficientes de ácido d-pantoténico se producen manifestaciones dérmicas bien conocidas, como queratinización, despigmentación y exfoliación.

El pantenol se absorbe rápidamente a través de la piel, convirtiéndose en ácido pantoténico.

20 La regeneración celular se acelera por la aplicación tópica de d-pantenol ya que tiene una alta capacidad de penetración en la piel y un característico poder humectante. Además contribuye a humectar pieles envejecidas y es ideal para aplicar en irritaciones suaves de la piel. (Lawrence Sweetman, Encyclopeia of Dietary Supplements, Pantothenic Acid, February 2005).

25 A este gel de quitosano también se le pueden agregar otras sustancias biocompatibles que presenten ventajas al administrarlas por vía tópica en el tratamiento de piel erosionada. Una de ellas es la portulaca, que se obtiene del extracto de un vegetal llamado *Portulaca oleracea* L. El extracto posee un buen efecto antiirritante y antiinflamatorio, cuando se usa por vía tópica. El extracto de portulaca se ha utilizado con éxito en variadas condiciones de la piel, como: quemaduras, picaduras de insectos, dolor, inflamaciones, heridas, úlceras, prurito, eczema y abscesos (Pedro Sánchez Sambucety *et al.* Las plantas silvestres. Los remedios históricos dermatológicos Med. Cutan Iber. Lat. 2003, 31(5): 337-346).

30 Otros compuestos naturales que tienen propiedades curativas y también pueden ser empleadas por sus propiedades curativas de la piel son los extractos de *Boswellia sacra*, *Sterllaria media*, *Plantago major*, *Calendula officinalis*, *Boswellia carterii*, *Commiphora myrrha*, *Chamaemelum nobile*, *Pelargonium graveolens*, y ácido linoleico.

35 Descripción de la invención

Para llevar a cabo la presente invención se usaron diversas mezclas para obtener soluciones que permitieron preparar geles en porcentajes que van entre un 2% y un 8% de quitosano, combinado con otros componentes que le confieren características terapéuticas apropiadas al producto, para ser aplicado en pieles irritadas quemaduras superficiales, dermo abrasiones, post-peeling, post-láser y en general en pieles erosionadas.

40 El quitosano (poli- β ,4-D-glucosamina) es un derivado de un polisacárido natural, conocido con el nombre de quitina (poli- β ,4-D-acetilglucosamina) que se encuentra, principalmente, en el exoesqueleto de los caparzones de crustáceos.

45 Las propiedades de los polímeros biodegradables pueden ser modificadas y mejoradas a través de la adición de diversas sustancias (quitosano, portulaca, alfa hidroxiaácido pantenol y preservantes inocuos). Utilizando componentes de reconocida biodegradabilidad y propiedades terapéuticas en quemaduras y en general en piel dañada o erosionada, los geles generados para dar sustento al invento son totalmente biodegradables, con propiedades mejoradas y se pueden obtener a un bajo costo.

50 Los geles de quitosano se obtienen disolviendo quitosano en soluciones de ácidos orgánicos, principalmente del tipo alfa-hidroxiaácidos, tales como: ácido glicólico, ácido láctico, ácido alfa hidroxietanoico, ácido alfa hidroxioctanoico, ácido alfa hidroxicaprílico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico, que tienen buena solubilidad en agua. Los hidrogeles se obtienen usando quitosano de diferentes rangos de pesos moleculares entre 25.000 y 1.250.000 g/mol y con un grado de desacetilación mayor a un 80%.

55 Para mejorar las propiedades del hidrogel se adiciona pantenol y portulaca u otra sustancia natural de características similares, en una proporción que varía entre 0,1 a un 45% de cada uno.

60 Sorprendentemente se logró obtener un preparado estable a un pH entre 5,0 y 5,9, preparado con quitosano como único viscosante en un porcentaje entre 0,2 y 10%, con la incorporación de al menos dos preservantes, que incluye además portulaca y pantenol u otro componente natural, que le confieren características relevantes para tratar lesiones de tipo quemaduras o erosiones de la piel, obteniéndose una rápida regeneración y cicatrización de los tejidos dañados.

65 Descripción de las figuras

En la secuencia de fotografías que aparecen a continuación se aprecia el efecto del hidrogel sobre la piel dañada.

ES 2 361 459 A1

En la Figura N° 1 se muestra la pierna de una persona con quemaduras superficiales:

En las figuras N°s. 2 y 3 se puede ver la zona de la pierna después de la aplicación del hidrogel, con una capa del producto protector y regenerador de tejidos:

En la figura N° 4 se puede ver la zona después de tres días de aplicación del producto, con una franca recuperación del tejido dañado, lo que permite corroborar las bondades terapéuticas del hidrogel.

Descripción de un ejemplo preferente de realización

En un recipiente de acero inoxidable, con agua destilada, se agrega el ácido orgánico diluido, se homogeniza y se mantiene el pH entre 4,0 y 4,5, durante la manufactura del hidrogel; posteriormente con agitación continua se agrega todo el quitosano incluido en la fórmula, lentamente, hasta completa disolución.

Posteriormente se adicionan los preservantes poliaminopropil biguanida, Gluconolactona, Benzoato de sodio y Gluconato de Calcio o mezclas de los otros preservantes incluidos en esta patente y a continuación, la portulaca u otro extracto natural y después el pantenol.

Finalmente se ajusta el pH entre 5,0 y 5,9 empleando para ello una solución de ácido orgánico diluido entre 1% y 2% o una solución de hidróxido de sodio al 2%.

Posteriormente se almacena en un recipiente cerrado en espera del fraccionamiento.

Las composiciones señaladas en esta patente son a modo de ejemplo y no limitan el alcance y protección del invento.

Ejemplo N° 1

Quitosano Polvo	3,50 g
Poliaminopropil biguanida	1,50 g
<i>Portulaca Oleracea</i> Extracto	4,00 g
Pantenol	4,00 g
Ácido cítrico 1% p/v c.s.p.	pH 5,5
Agua destilada c.s.p.	100 g

Ejemplo N° 2

Quitosano Polvo	4,0 g
Poliaminopropil biguanida	1,5 g
<i>Portulaca Oleracea</i> Extracto	6,0 g
Pantenol	4,0 g
Ácido cítrico 1% p/v c.s.p.	pH 5,5
Agua destilada c.s.p.	100 g

Ejemplo N° 3

Quitosano Polvo	4,0 g
Poliaminopropil biguanida	1,5 g
<i>Portulaca Oleracea</i> Extracto	4,0 g
Pantenol	6,0 g
Ácido Láctico 1% p/v c.s.p.	pH 5,5
Agua destilada c.s.p.	100 g

ES 2 361 459 A1

Ejemplo N° 4

	Quitosano Polvo	8,0 g
5	Poliaminopropil biguanida	1,5 g
	<i>Portulaca Oleracea</i> Extracto	4,0 g
	Pantenol	6,0 g
10	Ácido cítrico 1% p/v c.s.p.	pH 5,5
	Agua destilada c.s.p.	100 g

15 Ejemplo N° 5

	Quitosano Polvo	3,50 g
20	Poliaminopropil biguanida	1,50 g
	Gluconolactona/Benzoato de Sodio/Gluconato de Ca ⁺⁺	1,50 g
	<i>Portulaca Oleracea</i> Extracto	4,00 g
25	Pantenol	4,00 g
	Ácido Láctico 1% p/v c.s.p.	pH 5,5
30	Agua destilada c.s.p.	100 g

Ejemplo N° 6

35	Quitosano Polvo	4,0 g
	Poliaminopropil biguanida	1,50 g
	Gluconolactona/Benzoato de Sodio/Gluconato de Ca ⁺⁺	1,50 g
40	<i>Portulaca Oleracea</i> Extracto	6,00 g
	Pantenol	4,00 g
45	Ácido Láctico 1% p/v c.s.p.	pH 5,5
	Agua destilada c.s.p.	100 g

50 Ejemplo N° 7

	Quitosano Polvo	4,0 g
	Poliaminopropil biguanida	1,50 g
55	Gluconolactona/Benzoato de Sodio/Gluconato de Ca ⁺⁺	1,50 g
	<i>Portulaca Oleracea</i> Extracto	4,00 g
60	Pantenol	6,00 g
	Ácido Láctico 1% p/v c.s.p.	pH 5,5
65	Agua destilada c.s.p.	100 g

ES 2 361 459 A1

Ejemplo N° 8

	Quitosano Polvo	8,0 g
5	Poliaminopropil biguanida	1,50 g
	Gluconolactona/Benzoato de Sodio/Gluconato de Ca ⁺⁺	1,50 g
	<i>Portulaca Oleracea</i> Extracto	4,00 g
10	Pantenol	6,00 g
	Ácido Láctico 1% p/v c.s.p.	pH 5,5
15	Agua destilada c.s.p.	100 g.

TABLA 1

Estabilidad de las composiciones

	MES 1			MES 2			MES 3		
Ejemplos	viscosidad	pH	Microbiología	viscosidad	pH	Microbiología	viscosidad	pH	Microbiología
1	10,000 cps	5,5	menor a 100	100 cps	5,4	mayor a 1000	100 cps	5,4	mayor a 1000
2	12,000 cps	5,5	menor a 100	50 cps	5,5	mayor a 1000	50 cps	5,5	mayor a 1000
3	12,000 cps	5,5	menor a 100	200 cps	5,4	mayor a 1000	200 cps	5,2	mayor a 1000
4	15,000 cps	5,5	menor a 100	200 cps	5,3	mayor a 1000	200 cps	5,3	mayor a 1000
5	11,000 cps	5,5	menor a 100	11,500 cps	5,5	menor a 100	11,900 cps	5,5	menor a 100
6	14,000 cps	5,5	menor a 100	14,800 cps	5,4	menor a 100	14,600 cps	5,4	menor a 100
7	15,000 cps	5,5	menor a 100	15,300 cps	5,4	menor a 100	15,100 cps	5,5	menor a 100
8	18,000 cps	5,5	menor a 100	18,200 cps	5,5	menor a 100	18,100 cps	5,5	menor a 100

Especificaciones del producto terminado

Aspecto, gel de mediana viscosidad, libre de partículas extrañas en suspensión, de color levemente amarillento y traslúcido. Viscosidad, valores entre 5.000 y 20.000 cps.

Valores de pH entre 5,0 y 5,9

Microbiológico: patógenos ausente y gérmenes aerobios mesó filos, ≤ 100 UFC/gramo y Hongos y levaduras ≤ 100 UFC/g;

En la tabla 1 se puede apreciar la importancia de la inclusión en las composiciones de los hidrogeles de la mezcla de preservantes, en los ejemplos de 1 a 4, las composiciones tienen variaciones menores, pero lo más importante es que se incluye un solo preservante, en los ejemplos de 5 a 8, las composiciones tienen variaciones menores, pero lo más significativo es la inclusión dentro de sus componentes de una mezcla de preservantes. De los resultados de la tabla se puede apreciar, ya al segundo mes de estudio de un cambio significativo en la viscosidad, se produce una disminución drástica en las formulaciones de 1 a 4 y una contaminación evidente microbiológica, específicamente por hongos. Esto no se produce en las formulaciones de los ejemplo 5 a 8, que incluyen la mezcla de preservantes.

Este ensayo experimental se efectuó en condiciones ambientales normales de temperatura y humedad relativa ($25^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ y $60 \pm 5\%\text{H}$).

No es usual y resulta sorprendente la necesidad de emplear una mezcla de preservantes para mantener las condiciones (especificaciones del producto), ya que se habría esperado que con el empleo de un preservante sería suficiente para mantener la estabilidad del producto. La utilización de un solo preservante no hacía prever las variaciones observadas en la viscosidad.

REIVINDICACIONES

1. Un gel estable hidrófilo, en base a un polímero para aplicación tópica, **caracterizado** porque:

- a) Contiene quitosano
- b) El quitosano es disuelto mediante adición de un solvente
- c) Contiene una o más sustancias que aumentan la capacidad restauradora de los tejidos.
- d) Contiene preservantes inocuos para la piel.

2. Un gel de acuerdo a la reivindicación 1 **caracterizado** porque el quitosano tiene de un peso molecular entre 25.000 y 1.250.000 g/mol., es el principal constituyente del hidrogel y se encuentra en proporciones que varían entre un 2 y 8%.

3. Un gel de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 2 **caracterizado** porque el solvente es un ácido orgánico diluido, de la familia de los alfa hidroxiácido, tales como: ácido glicólico, ácido láctico, ácido alfa hidroxietanoico, ácido alfa hidroxi octanoico, ácido alfa hidroxicaprílico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico.

4. Un gel de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado** porque las sustancias de origen natural, que mejoran la capacidad restauradora de tejidos, se seleccionan de extracto de *Portulaca oleracea*, extracto de *Boswellia sacra*, extracto de *Stellaria media*, extracto de *Plantago mayor*, extracto de *Calendula officinalis*, extracto de *Boswellia carteri*, extracto de *Commiphora myrrha*, extracto de *Chamaemelum nobile*, extracto de *Pelargonium graveolens*, pantenol y ácido linoleico.

5. Un gel de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizado** porque la o las sustancias de origen natural están comprendidas en un porcentaje que varía entre 0,1 y un 45%, cada una.

6. Un gel de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5 **caracterizado** por incluir una mezcla de preservantes en una concentración que varía entre 0,1 y un 30%, de cada uno.

7. Un gel de acuerdo a la reivindicación 6 **caracterizado** porque el preservante preferido es una mezcla de poliaminopropil Biguanida, Gluconolactona, Benzoato de Sodio y Gluconato de Calcio.

8. Proceso para obtener el gel para uso tópico de las reivindicaciones 1 a 7 **caracterizado** porque tiene las siguientes etapas:

- a) Preparar las soluciones de quitosano, desde una solución de ácido orgánico débil al 1-2%, p/v que contiene entre 2 y 8% p/p de quitosano.
- b) A la solución obtenida en (a) se agrega la mezcla de preservantes en proporción que varía entre un 0,1 y 30%.
- c) Posteriormente, una vez que la solución esté homogénea, con agitación permanente, se agregan las sustancias de origen natural en proporción que varía entre un 0,1 y 45%.
- d) Finalmente se ajusta el pH entre 5,0 y 5,9 con una solución de hidróxido de sodio al 2% o una solución de un ácido orgánico diluido entre un 1 y 2%.

9. Proceso para obtener un hidrogel de quitosano, de acuerdo a la reivindicación 8 **caracterizado** porque se emplea como ácido orgánico un alfa hidroxiácido, tal como: ácido glicólico, ácido láctico, ácido alfa hidroxietanoico, ácido alfa hidroxi octanoico, ácido alfa hidroxicaprílico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico.

10. Uso del gel de las reivindicaciones 1 a 7 **caracterizado** porque sirve para el tratamiento de pieles irritadas y quemaduras por aplicación tópica en capas delgadas.

11. Uso del gel de las reivindicaciones 1 a 7 **caracterizado** porque sirve para el tratamiento de dermoabrasiones, en postpeeling y postláser por aplicación en capas delgadas sobre la superficie afectada.

12. Uso del gel de las reivindicaciones 1 a 7 **caracterizado** porque sirve para el tratamiento de pieles erosionadas por aplicación en capas sobre la superficie a tratar.

Figura No. 1

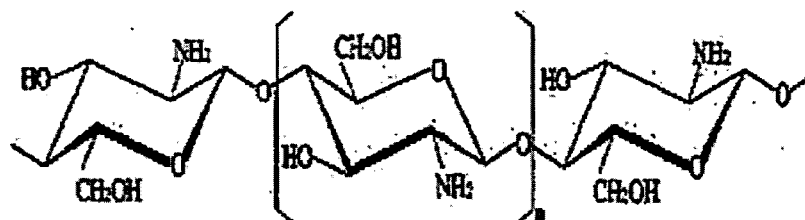


Figura 1.2

Figura N°2



Figura N°3

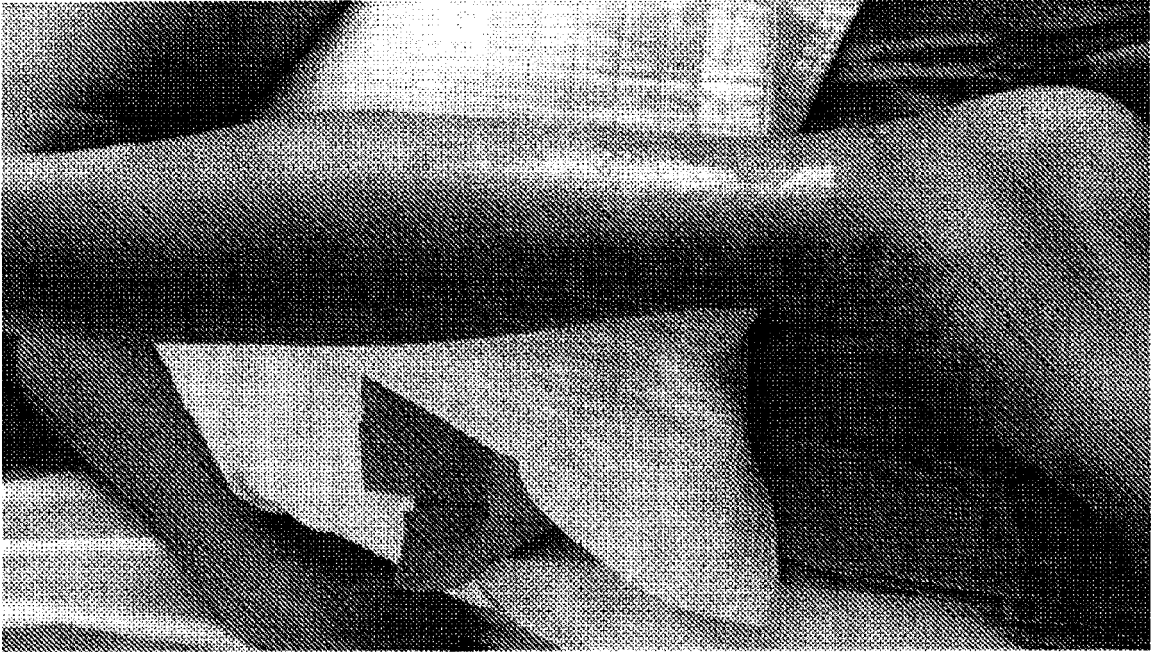


Figura No. 4





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201050012

②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.01.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	WO 0100246 A2 (SHEAR-WATER POLYMERS, INCORPORATED) 04.01.2001, página 1; página 2, líneas 16-32; página 4, líneas 15-20; página 5, líneas 1-6; página 10, líneas 7-17; reivindicación 12.	1-5,10-12
Y	WO 9209636 A1 (BAKER CUMMINS DERMATOLOGICALS, INC) 11.06.1992, página 16, líneas 14-25; página 18, línea 7 – página 19, línea 2; página 29, líneas 12-16; página 33, ejemplo 4; página 36, ejemplo 6.	1-3,6-9
Y	KR 20010016482 A (SON, T. W., ZENICF JH) 05.03.2001, (resumen) [en línea] [recuperado el 26.05.2009] Recuperado de EPO WPI Database.	3,8-12
Y	KR 20060124927 (GENIC CO LTD) 06.12.2006, (resumen) [en línea] [recuperado el 25.05.2009] Recuperado de EPO WPI Database.	4,5
Y	EP 0460385 A2 (H. B. FULLER LICENSING & FINANCING, INC) 11.12.1991, página 2, líneas 1-8; página 4, líneas 37-54; página 15, línea 48 – página 16, línea 11, ejemplo X.	6,7
A	US 2005113773 A1 (YOSHII et al.) 26.05.2005, página 2, párrafos [0020],[0021]; página 3, ejemplos 3,4.	1,2,10-12
A	BOUCARD, N. et al. "The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns". Biomaterials, 2007. Vol. 28, nº 24, páginas 3478-3488. ISSN 0142-9612.	1,10-12
A	CN 101057953 A (PEOP. REP. CHINA) 24.10.2007, (resumen) [en línea] [recuperado el 25.05.2009] Recuperado de HCAPLUS STN Database.	1,3-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
06.06.2011

Examinador
A. Sukhwani

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/06 (2006.01)
A61K47/48 (2006.01)
A61K31/722 (2006.01)
A61K36/185 (2006.01)
A61K36/328 (2006.01)
A61K36/324 (2006.01)
A61K36/28 (2006.01)
A61K36/36 (2006.01)
A61P17/02 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, HCAPLUS, HEALSAFE, KOSMET, LIFESCI, SCISEARCH, INTERNET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 06.06.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)

Reivindicaciones 1 - 12
Reivindicaciones

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones
Reivindicaciones 1 - 12

SI
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

Consideraciones:

La presente invención tiene por objeto un gel estable hidrófilo en base a un polímero para aplicación tópica que: a) contiene quitosano, b) el quitosano es disuelto mediante la adición de un solvente, c) contiene una o más sustancias que aumentan la capacidad restauradora de los tejidos y d) contiene preservantes para la piel (reivindicación 1).

El quitosano, que tiene un peso molecular entre 25.000 y 1.250.000 g/mol, es el principal constituyente del hidrogel y se encuentra en proporciones que varían entre 2 y 8% (reiv. 2).

El solvente es un ácido orgánico diluido, como son los alfa hidroxiácidos, tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido alfa hidroxietanoico, alfa hidroxioctanoico, alfa hidroxicaprílico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico (reiv. 3 y 9).

La sustancia que mejoran la capacidad restauradora de tejidos, se seleccionan de extracto de: *Portulaca oleracea*, *Boswellia sacra*, *Stellaria media*, *Plantago mayor*, *Calendula officinalis*, *Boswellia carteri*, *Commiphora myrrha*, *Chamaemelum nobile*, *Pelargonium graveolens*, pantenol y ácido linoleico (reiv. 4) y están comprendidas en un porcentaje de 0,1 a 45% (reiv. 5).

El gel incluye una mezcla de preservantes en una concentración entre 0,1 al 30%, de cada uno (reiv. 6) siendo el preferido una mezcla de poliaminopropil biguanida, gluconolactona, benzoato de sodio y gluconato de calcio (reiv. 7).

También es objeto de protección el proceso para obtener el gel para uso tópico con las etapas de: a) preparar soluciones de quitosano, desde una solución de ácido orgánico débil al 1-2% p/v que contiene entre 2 y 8% de quitosano; b) adición de una mezcla de preservantes entre un 0,1 y 30%; c) una vez que esté la solución homogénea, con agitación permanente, se agregan las sustancias de origen natural en proporción que varía entre 0,1 y 45%; d) se ajusta el pH entre 5,0 y 5,9 con hidróxido de sodio al 2% o una solución de un ácido orgánico diluido entre 1 y 2% (reiv. 8).

Por último, es objeto de protección el uso del gel para el tratamiento de pieles irritadas y quemaduras por aplicación tópica en capas delgadas, para el tratamiento de dermoabrasiones, en postpeeling y postlaser sobre la superficie afectada, para el tratamiento de pieles erosionadas por aplicación en capas sobre la superficie a tratar (reivindicaciones 9 - 12).

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 0100246 A2 (SHEAR-WATER POLYMERS, INCORPORATED)	04.01.2001
D02	WO 9209636 A1 (BAKER CUMMINS DERMATOLOGICALS, INC)	11.06.1992
D03	KR 20010016482 A (SON, T. W., ZENICF JH)	05.03.2001
D04	KR 20060124927 (GENIC CO LTD)	06.12.2006
D05	EP 0460385 A2 (H. B. FULLER LICENSING & FINANCING, INC)	11.12.1991
D06	US 2005113773 A1 (YOSHII et al.)	26.05.2005
D07	BOUCARD, N. et al. "The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns".	2007
D08	CN 101057953 A (PEOP. REP. CHINA)	24.10.2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**NOVEDAD**

Los documentos citados se refieren a quitosano al que se añade distintas sustancias naturales y preservantes, siendo **D01** el más relevante. En efecto,

* **D01** se refiere a un hidrogel de quitosano de peso molecular entre 10.000 y 1.000.000 de daltons (página 1; página 5, líneas 1 - 6) que divulga que sustancias biológicamente activas se disponen en la matriz del gel y se difunde por la estructura polimérica (página 4, líneas 15 - 20; página 10, líneas 7 - 17). Este hidrogel de quitosano se usa para prevenir adhesiones quirúrgicas como para vendar heridas y para el tratamiento de cicatrices (página 2, líneas 16 - 32). Si bien este documento es muy relevante, no divulga que el gel deba tener un preservante como lo requiere el hidrogel de la invención reivindicada.

En cuanto a los otros documentos citados **D02** a **D08**, si bien utilizan el quitosano no divulgan que lo hagan como hidrogeles con las sustancias y preservantes de la solicitud reivindicada.

Por ello, a la vista de los documentos citados, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 12** son nuevas en el sentido del Artículo 6 LP 11/86.

ACTIVIDAD INVENTIVA

El objeto de la invención de obtener un hidrogel de quitosano, que contenga sustancias biológicamente activas y preservantes, resulta obvio para un experto en la técnica a la vista de los documentos **D01** a **D05**. Así,

* **D01** es el documento más relevante porque divulga un hidrogel de quitosano que resulta útil para administrar sustancias terapéuticas y para prevenir adhesiones quirúrgicas y para curar heridas y cicatrices (página 1, página 2, líneas 16 - 32). El peso molecular del polímero es similar al reivindicado, asimismo el grado de desacetilación del quitosano (página 5, líneas 1 - 6; reivindicación 12). También, divulga la incorporación en la matriz del gel de sustancias biológicamente activas de uso tópico (página 4, líneas 15 - 20; página 10, líneas 7 - 17), anticipando las principales características técnicas de las reivindicaciones 1 - 4 y 10 - 12 de la solicitud en estudio.

* Otros documentos citados, divulgan otras características técnicas para preparar el gel de quitosano, como son la utilización de hidroxiácidos como el láctico, málico, cítrico, tartárico, etc. está mencionado en **D02** (página 1; página 16, líneas 14 - 25; página 18, línea 7 - página 19, línea 2; página 29, líneas 12 - 16; página 33, ejemplo 4; página 36, ejemplo 6) y **D03** (resumen). La utilización de la *Portulaca oleracea*, que figura en todos los ejemplos de la solicitud en estudio, está divulgado en el documento **D04** que se refiere a film solubles para el cuidado de la piel y las heridas realizados entre otros con polímeros naturales como el quitosano, que llevan material biológico natural como la *Portulaca oleracea* o la camomila así como aditivos y antisépticos (resumen). La utilización de preservantes está divulgada en **D02**, y principalmente en **D05** que divulga la incorporación de biguanidas, en similares proporciones, como antimicrobiano en materiales poliméricos como el quitosano, mencionando el uso de otros materiales biocidas para ser utilizados en conjunto con el polímero de la invención (página 2, líneas 1 - 8; página 4, líneas 37 - 54; página 15, línea 48 - página 16, línea 11: Ejemplo X), con ello están divulgadas todas las características técnicas del resto de las reivindicaciones.

A la vista de estos documentos **D01** a **D05**, un experto en la materia consideraría opciones normales las seleccionadas en las reivindicaciones 1 - 12 para llegar al objeto de la invención, un hidrogel de quitosano con hidroxiácidos y sustancias reparadoras de la piel como la *Portulaca* y con preservantes y mezclas de ellos en cantidades semejantes y para los mismos usos que la solicitud en estudio.

Por ello, a la vista de los documentos citados, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 12** carecen de actividad inventiva según el Artículo 8 LP11/86.