

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 815**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37 (2006.01)

A61P 17/08 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02806573 .8**

96 Fecha de presentación: **13.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1455899**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54 Título: **COMPOSICIÓN BASADA EN LINOLEATO DE ETILO Y CITRATO DE TRIETILO PARA EL TRATAMIENTO DE SEBORREA Y ACNÉ.**

30 Prioridad:
20.12.2001 IT BS20010011

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2011

73 Titular/es:
**GENERAL TOPICS S.R.L.
VIA LUNGOLAGO ZANARDELLI 32
25087 SALO (BRESCIA), IT**

72 Inventor/es:
DE PAOLI AMBROSI, Gianfranco

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 368 815 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición basada en linoleato de etilo y citrato de trietilo para el tratamiento de seborrea y acné

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un nuevo producto para un uso farmacéutico y/o cosmético en el tratamiento de acné, acné rosácea y seborrea.

Técnica anterior

Un gran número de personas padecen acné, que es una tinción cutánea patológica caracterizada por una alteración morfológica y funcional del órgano pilosebáceo con apariencia de cabezales blancos (comedón cerrado), cabezales negros (comedón abierto), pápulas y, en las formas más graves, pústulas, nódulos, quistes y cicatrices.

10 El acné afecta a aproximadamente un 80% de la población entre los 12 y 30 años y, sobre todo en mujeres, puede persistir a edades incluso más avanzadas.

La etiopatogénesis del acné está estrechamente relacionada con:

- un aumento en la producción de sebo (seborrea)
- una queratinización anómala del conducto pilosebáceo
- 15 • una colonización bacteriana

La seborrea es una consecuencia de una reacción exasperada de la glándula sebácea a la acción de hormonas andrógenas, para ser más precisos la acción de dihidrotestosterona provocada por la reducción de testosterona provocada por la enzima 5- α -reductasa.

20 La queratinización anómala del conducto pilosebáceo es la causa directa de la formación de un tapón queratínico, causa de la formación de microcomedones y posteriormente lesiones de acné. Debido al aumento en la producción de sebo, y antes de la formación de microcomedones, hay un crecimiento anómalo de bacterias de saprófitos cutáneos, como *Propionibacterium Acnes*. Esta última, debido a la liberación de enzimas líticas (proteasa y lipasa), capaces de destruir la estructura proteica de la glándula sebácea e hidrolizar los triglicéridos normalmente contenidos en el sebo (que aparte de esto es producido en mayores cantidades debido a la acción de la

25 dihidrotestosterona) liberando ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos liberados de este modo se caracterizan por su acción comedogénica y, por lo tanto, son oxidados, formando compuestos químicos que favorecen la inflamación.

30 La terapia usada hasta ahora en el tratamiento farmacéutico del acné o el tratamiento cosmético de la seborrea ha estado basado principalmente en la acción de sustancias queratolíticas y/o antibióticas, u otros principios activos, por ejemplo, retinoides.

Entre estas sustancias pueden ser mencionadas, por ejemplo, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido glicólico, resorcinol, fenol, etc., todas ellas capaces de llevar a cabo su acción destinada a mejorar clínicamente la tinción acnéica a través de un mecanismo de tipo queratolítico.

35 Entre las sustancias antibióticas usadas hasta ahora para mantener el aumento de *Propionibacterium Acnes* bajo control que merezcan ser mencionadas están clindamicina, minociclina, eritromicina, metronidazol, etc.

Otros principios activos usados para tratar el acné son ácido trans-retinoico, que se encuentra que es eficaz, pero que se caracteriza por ser altamente tóxico, foto-tóxico y teratogénico.

Objeto y sumario de la invención

40 El objeto de la invención es proporcionar un nuevo producto caracterizado por ser altamente eficaz con una excelente tolerancia cutánea, en particular en el tratamiento de seborrea, acné y acné rosácea.

El objeto se consigue, según la invención, con una composición que se caracteriza por el hecho de que contiene como ingrediente activo una mezcla que incluye el éster etílico de ácido linoleico (linoleato de etilo) y éster trietílico de ácido cítrico (citrato de trietilo).

Esta composición resultar ser capaz, entre otras cosas, de inhibir la actividad de enzimas específicas como, por ejemplo, 5-alfa-reductasa, lipasa y esterasa, haciendo posible un control de la seborrea y, en general, de la evolución de la tinción acnéica y rosácea.

Descripción detallada de la invención

- 5 Según esta invención, el linoleato de etilo y el citrato de trietilo pueden estar contenidos en una composición cada uno en una cantidad en peso entre 0,1 y 99,9%, preferentemente en cantidades iguales entre 1,00 y 40% cada uno, basadas en el peso final de la composición.

Además de ello, la composición basada en linoleato de etilo y citrato de trietilo puede contener también diversos ingredientes activos, que por razones de simplicidad descriptiva se definirán como sinérgicos.

- 10 Los sinérgicos pueden ser escogidos entre ácido acético, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido glicólico, clindamicina, eritromicina, metronidazol, amoxicilina, triclosán, capriloil-glicina, ácido azelaico, hidróxido de zinc, cloruro de zinc, ácido trans-retinoico, resorcinol, ácido hialurónico, gentamicina, meclociclina, fenol, ácido ascórbico, tocoferol, ácido lipoico, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, clorhexidina, irgasán, adapaleno, fosfolípidos en general y todas las formas dextro-rotatorias, levo-rotatorias, mezclas racémicas, formas cis, formas trans y sales relacionadas, ésteres y amidas y formuladas conjuntamente con aditivos particulares y excipientes para un uso
- 15 externo.

Estos sinérgicos pueden estar presentes en la composición individualmente o combinados, en dos o más, junto con linoleato de etilo y citrato de trietilo.

- 20 Estos sinérgicos pueden estar contenidos en cantidades en peso variables desde 0,001 hasta 70%, preferentemente desde 0,5 a 15% basadas en la formulación final cuando las proporciones de linoleato de etilo y citrato de trietilo son cada una entre 0,5 y 90,5% en peso.

- 25 La eficacia clínica y la seguridad de uso son la consecuencia de un mecanismo original de acción caracterizado por el hecho de que el linoleato de etilo y el citrato de trietilo, que se comportan por sí mismos como sustancias inertes, son transformados en principios activos una vez puestos en contacto con la piel. Esta transformación, de una sustancia inerte en un principio activo, es un resultado de la hidrólisis, que tiene lugar a través de enzimas o bacterias cutáneas específicas (lipasa y esterasa) capaces de liberar alcohol etílico y, respectivamente, ácido linoleico, citrato de dietilo, seguidamente citrato de monoetilo y finalmente ácido cítrico.

El mecanismo de acción de la composición de la invención puede ser descrito más en detalle como sigue.

- 30 El linoleato de etilo y el citrato de trietilo son capaces de reducir sinérgicamente la seborrea y la hiper-queratinización del conducto pilosebáceo; esta acción se consigue a través de la liberación de las respectivas formas ácidas, a través de la hidrólisis de los ésteres mediante la acción de la bacteria lipasa.

- 35 En esta invención se ha demostrado que la hidrólisis de linoleato de etilo y citrato de trietilo llevada a cabo por bacterias lipasas debe ser preferida a la hidrólisis de los triglicéridos (componente lípido del sebo) llevada a cabo por las mismas bacterias lipasas, evitando de forma consecuente un estado de irritación debido a la liberación de ácidos grasos conseguidos a través de la hidrólisis de los triglicéridos.

En relación con la hiper-queratinización del conducto pilosebáceo, la acción combinada de linoleato de etilo y citrato de trietilo es innovadora en cuanto el primero evita la hiper-queratinización mientras que la última lo cura, comportándose como queratolítica. Esta acción combinada da lugar a una eficacia superior en comparación con el efecto de los dos componentes tomados individualmente.

- 40 En relación con la seborrea, la acción combinada del linoleato de etilo y el citrato de trietilo es innovadora en cuanto da lugar a una disminución en los niveles de sebo conseguidos inhibiendo la enzima 5-alfa-reductasa, una enzima que, como se estableció anteriormente, es la causa de la reducción de testosterona a dihidrotestosterona, cuya acción es capaz de aumentar la producción de sebo. Una vez que el linoleato de etilo es hidrolizado en forma de ácido linoleico, es capaz de inhibir la actividad de 5-alfa-reductasa mediante un mecanismo directo, mientras que el
- 45 citrato de trietilo, una vez hidrolizado en forma de ácido cítrico, actúa de una forma indirecta, creando un entorno en el que es obstruida la actividad de la enzima anteriormente mencionada.

Dicho de otro modo, la bacteria lipasa reconoce la mezcla de linoleato de etilo y citrato de trietilo como el sustrato preferente en lugar de los triglicéridos del sebo no interfiere así con la estructura de estos triglicéridos, reduciendo así las patologías inflamatorias de seborrea y acné.

- 50 Efectos de la invención en relación con ensayos reservados sobre muestras

ES 2 368 815 T3

Basándose en la presente invención, se llevaron a cabo ensayos para evaluar experimental la acción de dos productos, una loción y una crema, para el tratamiento de acné a través de un ensayo clínico usando un dispositivo de medición sebométrico.

Objetivo

- 5 El ensayo es capaz de evaluar si los productos que están siendo ensayados son una ayuda válida en el tratamiento contra el acné y si son capaces de aliviar el enrojecimiento debido a la presencia de focos de acné.

Muestra de ensayo

Cinco voluntarias hembras con edades entre 15 y 28 años con piel grasienta y que padecen de acné.

Preparación de muestras

- 10 Las muestras deben ser aplicadas sobre la base de sus características de uso, como tales.

Método de aplicación de las muestras

Las muestras deben ser aplicadas uniformemente sobre partes específicas de la cara, según las indicaciones proporcionadas en la tarjeta descriptiva proporcionada a la voluntaria.

La loción en el lado derecho de la cara; la crema en el lado izquierdo de la cara.

- 15 Realización del ensayo

Después de encontrar las cinco voluntarias para el ensayo, se llevan a cabo las siguientes evaluaciones instrumentales:

- Medición de sebo básico usando un dispositivo sebométrico autorizado de conformidad con las normas de la EEC (SKIN LAB®)
- 20 ➤ Hidratación básica usando un instrumento autorizado de conformidad con las normas de la EEC (SKIN LAB®)
- TEWL básico usando un instrumento autorizado de conformidad con las normas de la EEC (Tewameter®); solamente en el lado izquierdo de la cara
- 25 ➤ Adquisición de micro-fotografías usando una cámara de vídeo con luz polarizada, VIDEOCAP, con aumentos de 20x y, cuando sea posible, 200x. Las micro-imágenes son necesarias para visualizar en profundidad los ligeros defectos debidos al acné y para resaltar cualesquiera mejoras durante el tratamiento sometido a examen.
- Adquisición de macro-fotografías con Mini DV. Las fotografías son útiles para definir la situación de partida general y documental cualesquiera mejoras macroscópicas durante el uso de los productos.

- 30 Además de ello, se suministra a las voluntarias una tarjeta en la que se registran diariamente las observaciones sobre la naturaleza cosmética agradable de los productos y su rendimiento.

A cada voluntaria se le proporciona una tarjeta que describe el modo en que debe aplicar los diversos productos que estén siendo ensayados. Para facilitar la tarea, la primera aplicación se lleva a cabo sobre las partes iniciales.

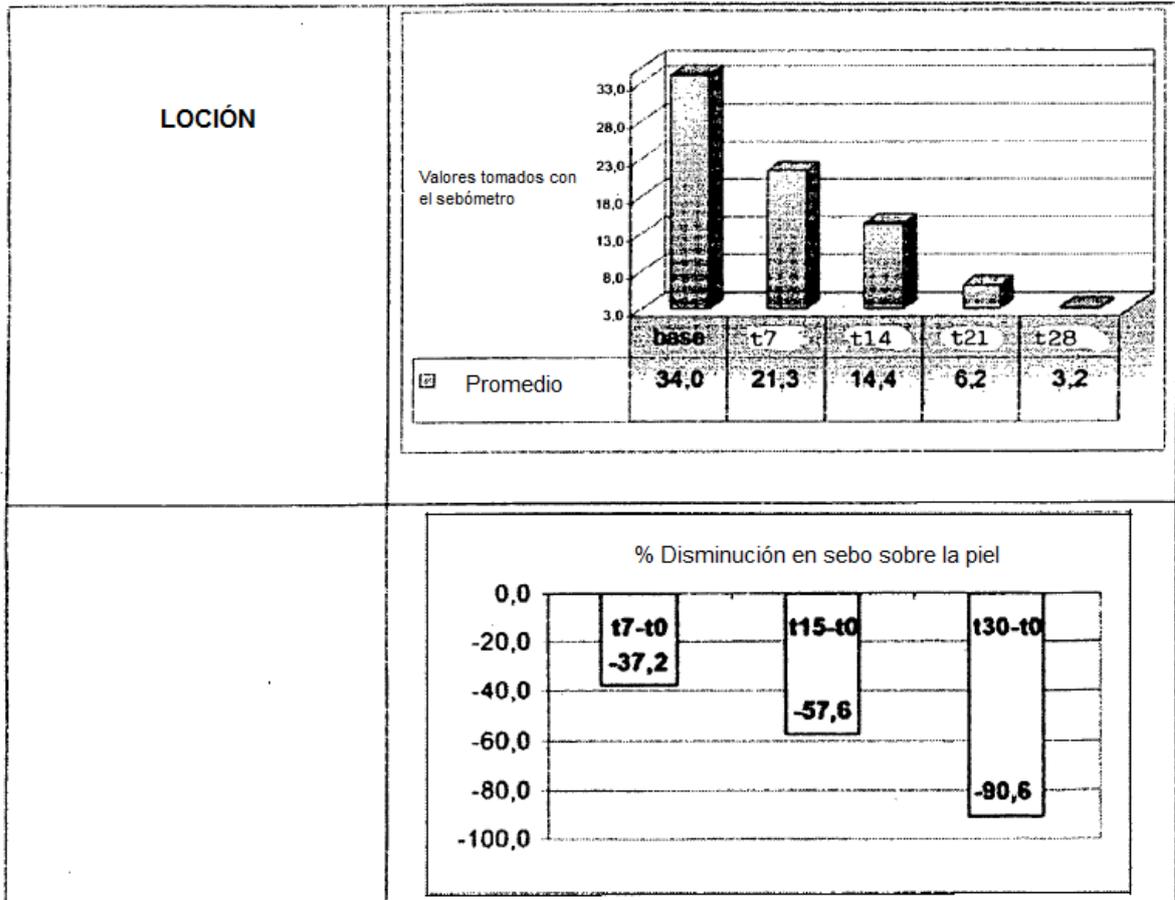
- 35 Se llevan a cabo los siguientes controles después de siete días (t7), catorce días (t14), veintiún días (t21) y veintiocho días (t28) de tratamiento con loción y crema.

A continuación del experimento anterior, se mide la diferencia entre valores sebométricos, queratínicos y TEWL medidos antes y después de la aplicación de los productos usando la cámara de vídeo de luz polarizada y con la Mini DV se evaluaron las variaciones de los forúnculos y pústulas de acné.

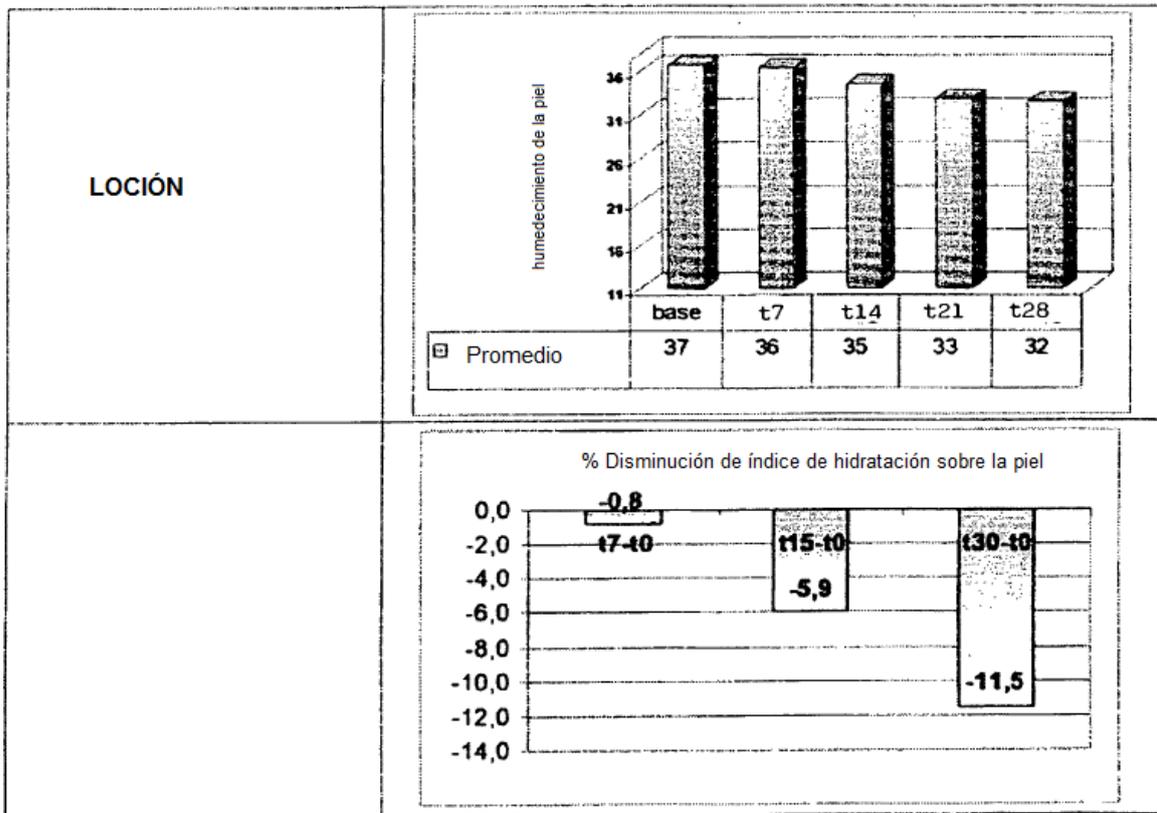
- 40 Los valores sebométricos, queratínicos y TEWL se registran, elaboran y se presentan gráficamente de forma conjunta con los resultados en las siguientes tablas.

TABLAS Y REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS RESULTADOS

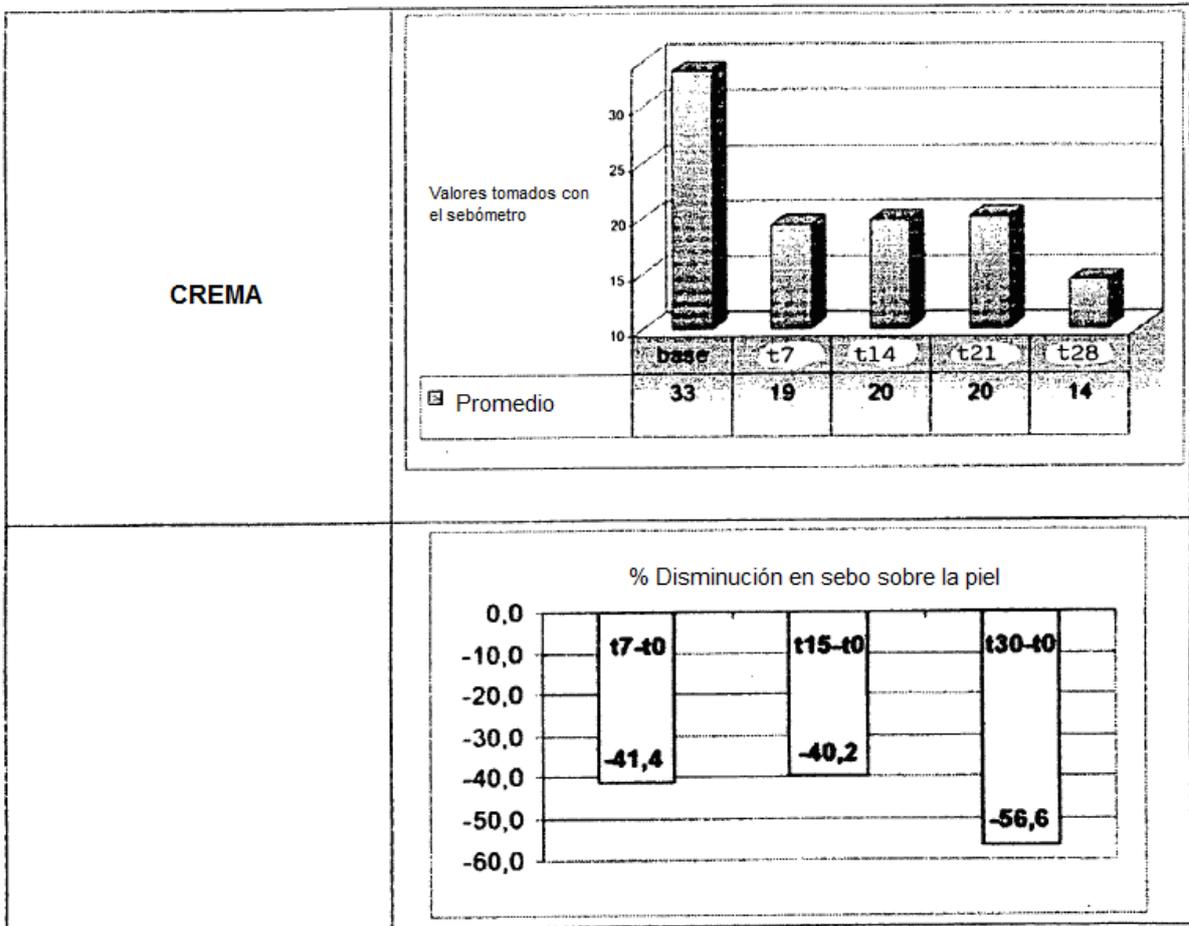
Valores sebométricos después de un uso prolongado



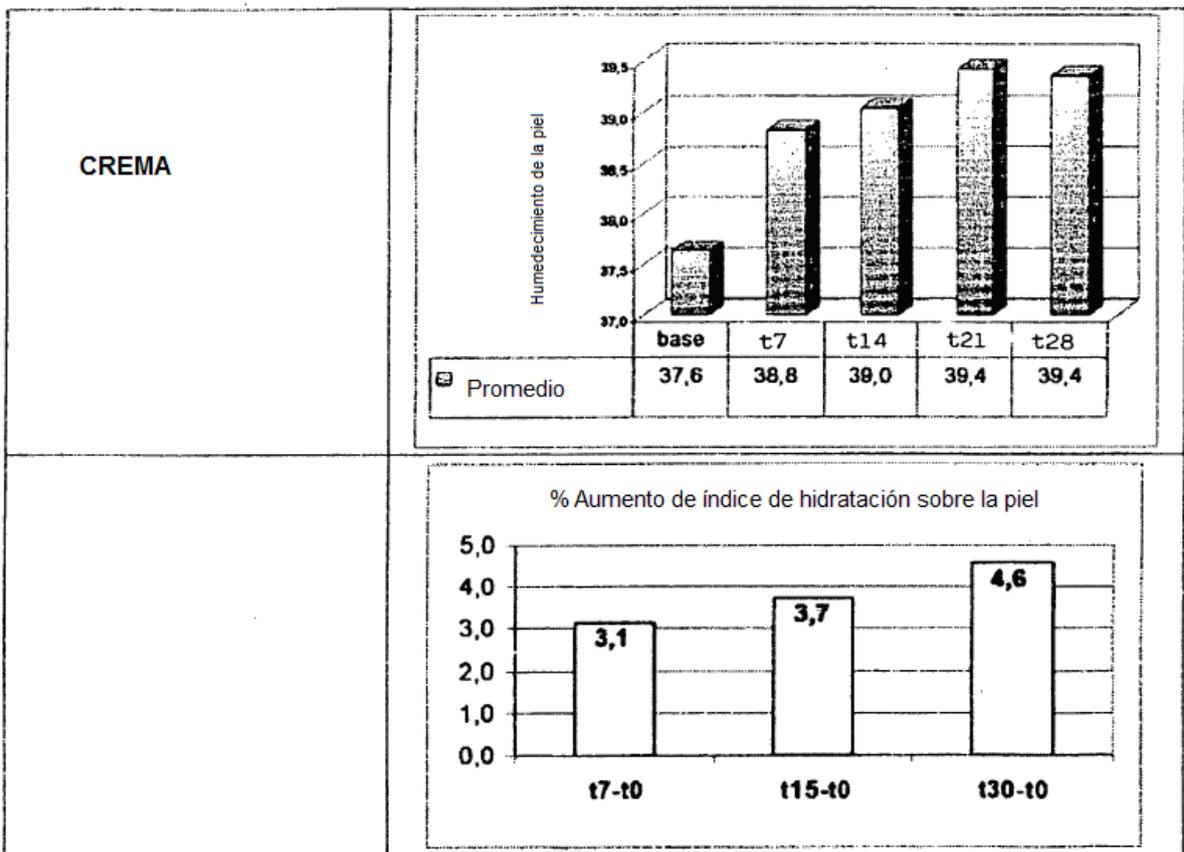
Índices de hidratación después de un uso prolongado



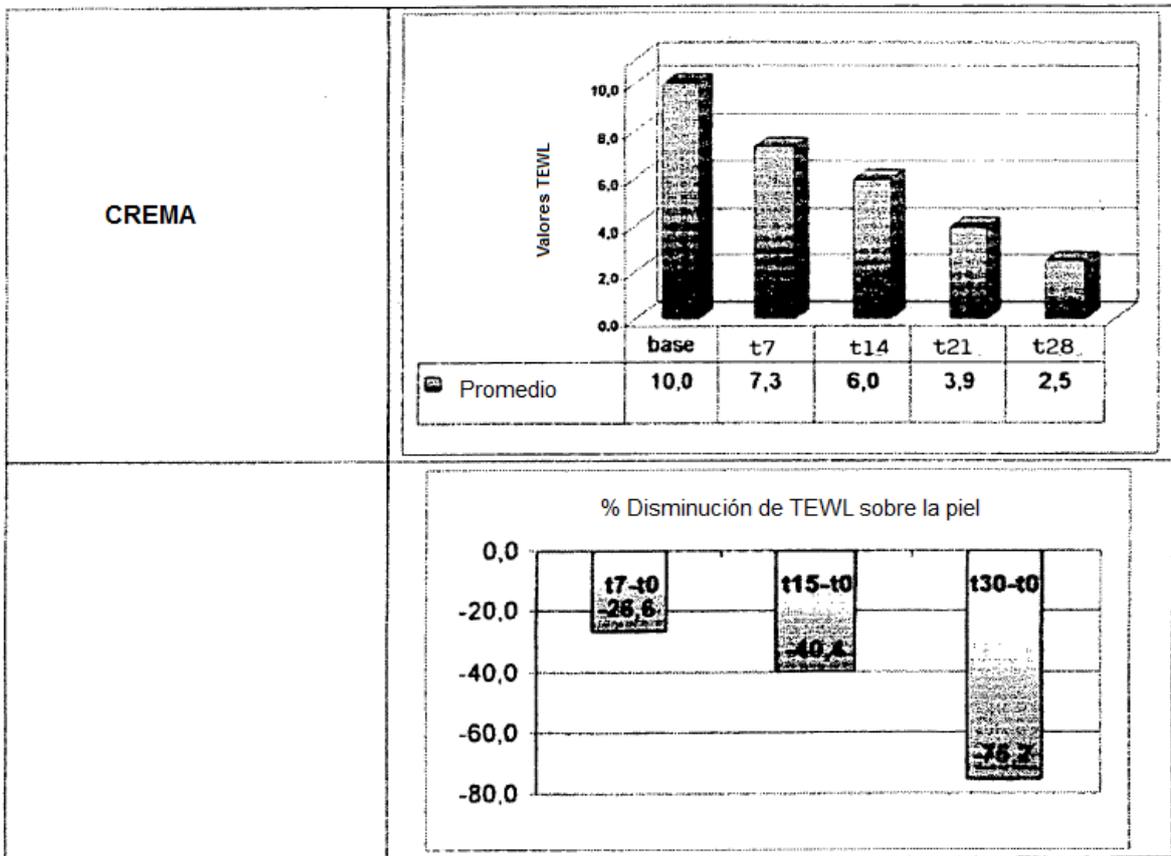
Valores sebométricos después de un uso prolongado



Índices de hidratación después de un uso prolongado



Valores TEWL después de un uso prolongado



EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

A continuación, algunos ejemplos de formulaciones según la presente invención

Preparación 01 - oleolita

Nº Descripción	% p/p
01 Linoleato de etilo	20,00
02 Citrato de trietilo	80,00

Método de preparación: se mezcla 01 en 02

5 Preparación 02 - solución alcohólica

Nº Descripción	% p/p
01 Linoleato de etilo	20,00
02 Citrato de trietilo	20,00
03 ácido salicílico	2,00
04 ácido etílico	58,00

Método de preparación: se disuelve 03 en 04; con la solución se mezcla 01 + 02

Preparación 03 - emulsión

Nº Descripción	% p/p
FASE A	
01 Linoleato de etilo	5,00
02 Citrato de trietilo	5,00
03 Palmitato de ascorbilo	1,50
04 Ppg - 15 estearil-éter	10,00
05 Capriloil-glicina	4,00
06 Steareth-2	3,00
07 Steareth-21	2,00
FASE B	
08 Conservantes	lo necesario
09 Glicerol	3,00
10 Agua	lo necesario

Método de preparación: Fase A, se mezclan 01 + 02 + 03 + 04 + 05 + 06 + 07 y se calienta a 75°C; Fase B, se mezclan 08 + 09 + 10 y se calienta la mezcla previa a +75°C, seguidamente se añade bajo agitación la Fase B a la Fase A. Se enfría a temperatura ambiente, siempre bajo agitación.

10

ES 2 368 815 T3

Preparación 04 - Solución alcohólica

Nº Descripción	% p/p
01 Linoleato de etilo	20,00
02 Citrato de trietilo	20,00
03 Eritromicina	10,00
04 Ácido etílico	50,00

Método de preparación: se disuelve 03 en 04, se mezclan 01 + 02 en la solución

Preparación 05 - Solución alcohólica

Nº Descripción	% p/p
01 Trans-retinoico	0,025
02 Linoleato de etilo	5,00
03 Citrato de trietilo	20,00
04 Ácido etílico	lo necesario

Método de preparación: se disuelve 01 + 02 + 03 + en 04

5 Preparación 06 - Solución alcohólica

Nº Descripción	% p/p
01 clindamicina	1,00
02 linoleato de etilo	5,00
03 citrato de trietilo	20,00
04 ácido etílico	lo necesario

Método de preparación: se mezclan 02 + 03 + 04 y seguidamente se disuelve 01 en ellos.

10 Por lo tanto, se ha demostrado que la acción del linoleato de etilo y el citrato de trietilo, descrita en el tratamiento del acné, piel grasienta y seborrea, teniendo en consideración el mecanismo particular de acción biológica, farmacológica, fisiológica y bioquímica, se ha encontrado que es más amplia y es aplicable a otras diversas patologías cutáneas como, por ejemplo, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis exfoliativa, dermatitis estásica, neurodermatitis, acné, acné rosácea, alopecia areata, alopecia cicatrizante, alopecia femenina, efluvios anagénicos, alopecia hipocrática, soriasis, Lichen, ictiosis, xerodermia, queratosis pilaris, úlcera decubital, úlcera trófica, úlceras tórpidas, angioma nerviosa o haz conductor, hemangioma, granuloma telangiectásico, queratosis seborreica, etc.

15 El uso de linoleato de etilo y citrato de trietilo, también combinados con sinérgicos oportunos, debido a su mecanismo de acción particular sobre la piel, es innovador incluso en lo que respecta a su uso cosmético, como: una composición anti-envejecimiento dirigida a mejorar las condiciones estéticas de la piel y a evitar indicios de envejecimiento cutáneo; anti-arrugas; humedecedor, el tratamiento de una hiper-pigmentación cutánea; tratamiento cosmético de la seborrea con tendencia a evolucionar en forma de acné.

20

REIVINDICACIONES

1. Composición para uso tópico para tratar y mejorar las condiciones estéticas de la piel que comprende, como ingrediente activo, una mezcla de linoleato de etilo y citrato de trietilo.
- 5 2. Composición para uso tópico según la reivindicación 1, caracterizada porque el linoleato de etilo está contenido en una cantidad de 0,1 a 99% peso/peso y el citrato de trietilo en una cantidad de 99% a 0,1% peso/peso.
- 10 3. Composición para uso tópico según las reivindicaciones 1 y 2, que contiene además ingredientes activos, usados aisladamente o en combinación, como ácido acético, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido glicólico, clindamicina, minociclina, eritromicina, metronidazol, amoxicilina, triclosán, capriloil-glicina, ácido azelaico, hidróxido de zinc, cloruro de zinc, vitamina A, ácido trans-retinoico, resorcinol, ácido hialurónico, gentamicina, meclociclina, fenol, ácido ascórbico, tocoferol, ácido lipoico, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, clorhexidina, irgasán, adapaleno, fosfolípidos en general y todas las formas dextro-rotatorias, levo-rotatorias, mezclas racémicas, formas cis, formas trans y sales relacionadas, ésteres y amidas y formulada en una base de aditivos particulares y excipientes para un uso externo.
- 15 4. Composición para uso tópico según la reivindicación 3, en la que los ingredientes activos añadidos están contenidos en una cantidad de 0,001 a 90% peso/peso, preferentemente de 0,5 a 15% peso/peso.
5. Composición para uso tópico según las reivindicaciones 1 y 2, que se prepara en formulaciones para un uso externo, como emulsiones acuosas en aceite, emulsiones de aceite en agua, soluciones monofásicas, pseudo-soluciones de fase doble, geles monofásicos, geles de fase doble o geles sub-micelares, ungüentos anhidros, aspersores de polvos, alcoholatos, soluciones alcohólicas o soluciones hidro-alcohólicas.