

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 927**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06728329 .1**
96 Fecha de presentación: **07.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1888024**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Composiciones tópicas**

30 Prioridad:

16.05.2005 IL 16860305

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

02.01.2013

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

02.01.2013

73 Titular/es:

**RESDEVCO RESEARCH AND DEVELOPMENT
CO. LTD. (100.0%)
P.O.B. 3338
91033 JERUSALEM, IL**

72 Inventor/es:

DIKSTEIN, SHABTAY

74 Agente/Representante:

ÁLVAREZ LÓPEZ, Fernando

ES 2 393 927 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones tópicas

5 CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una nueva combinación de sustancias activas tópicamente, para la prevención y el alivio del daño celular causado por conservantes, detergentes o fármacos, usados en composiciones tópicas farmacéuticas, cosméticas o veterinarias.

10

Muchas sustancias se aplican tópicamente sobre la piel o las membranas mucosas de seres humanos o de animales con objeto de alterar el aspecto del sujeto, proteger al sujeto del entorno o producir un cambio biológico en la piel u otro tejido con propósitos terapéuticos, preventivos o cosméticos. Estas sustancias pueden denominarse generalmente "productos tópicos" e incluyen dichas sustancias aplicadas tópicamente tales como cosméticos, 15 productos sin receta médica y fármacos tópicos de prescripción médica, y una variedad de otros productos tales como jabones y detergentes.

Los productos tópicos existen en diversas formas, que incluyen sólidos, líquidos, suspensiones, semisólidos (tales como cremas, geles, pastas o barras), polvos o líquidos finamente dispersados tales como aerosoles o 20 nebulizadores. Algunos ejemplos de productos tópicos clasificados habitualmente como "cosméticos" incluyen productos para el cuidado de la piel tales como cremas, lociones, humectantes y "tratamientos cosméticos" tales como exfoliantes y/o agentes renovadores celulares de la piel; fragancias tales como perfumes y colonias, y desodorantes; productos de afeitado tales como cremas, "tónicos" y lociones para después del afeitado; depilatorios y otros productos para la eliminación del vello; limpiadores de la piel, tónicos y astringentes; toallitas húmedas y 25 toallitas limpiadoras; lociones bronceadoras; productos para el baño tales como aceites; productos para el cuidado ocular tales como lociones oculares y desmaquillantes; productos para el cuidado de los pies tales como polvos y aerosoles; colorantes cutáneos y productos de maquillaje tales como base de maquillaje, coloretes, barras de labios, sombras y perfiladores de ojos, colorantes labiales y máscaras; bálsamos y barras labiales; productos para el cuidado y el tratamiento del cabello tales como champús, acondicionadores, colorantes, pigmentos, decolorantes, 30 alisadores y productos para permanentes; productos infantiles tales como lociones, aceites, champús, polvos y toallitas húmedas infantiles; productos de higiene femenina tales como desodorantes y duchas vaginales; microdermoabrasiones cutáneas o faciales aplicadas por dermatólogos o cosméticos; y otros. Algunos ejemplos de productos tópicos clasificados habitualmente como "fármacos tópicos" son muchos y variados, e incluyen productos sin receta médica y/o de prescripción médica tales como antitranspirantes, repelentes de insectos, filtros solares; 35 tratamientos para quemaduras solares, agentes antiacnéicos, antibióticos, agentes respiratorios tópicos, fármacos oculares tales como gotas oculares y disoluciones salinas, retinoides terapéuticos, agentes anticatapa, analgésicos externos tales como productos con capsaicina, anticonceptivos tópicos, sistemas de liberación tópica de fármacos, agentes gastrointestinales tales como supositorios, enemas y tratamientos de las hemorroides, agentes del aparato reproductor tales como tratamientos vaginales, tratamientos orales tales como grageas, y otros muchos productos 40 con efectos terapéuticos u otros efectos. Otros productos tópicos incluyen jabones de manos, faciales y corporales, y detergentes y otras formas de limpiadores cutáneos, así como detergentes domésticos y otros muchos productos domésticos tales como disolventes, propelentes, abrillantadores, lubricantes, adhesivos, ceras y otros que se aplican tópicamente o que se exponen tópicamente al cuerpo durante su uso normal.

45 En un gran número de casos, los productos tópicos contienen sustancias químicas que pueden producir "irritación", incluyendo diversos síntomas o signos de inflamación, cuando se aplican sobre la piel o las mucosas. La presente invención está dirigida a composiciones para inhibir la irritación asociada con dichos productos tópicos.

La aparición, frecuencia y naturaleza de la irritación inducida por productos tópicos varía a menudo de un usuario a 50 otro. La gravedad de la irritación del usuario susceptible puede variar desde subclínica hasta entre leve y grave. Los síntomas típicos de "irritación" incluyen picor (prurito), escozor, quemazón, hormigueos, "tirantez," eritema (enrojecimiento) o edema (hinchamiento). La respuesta de irritación puede ser debida al efecto directo sobre la piel de ciertas sustancias químicas tópicas o a una respuesta por parte del sistema inmunitario dirigida a las sustancias químicas solas o combinadas con los componentes cutáneos (por ejemplo, antígenos).

55

Muchos ingredientes usados en los productos tópicos son irritantes conocidos o son potencialmente irritantes, especialmente para la gente con "piel sensible". Estos ingredientes irritantes incluyen fragancias, conservantes, disolventes, propelentes y otros muchos ingredientes que de otro modo podrían considerarse componentes inertes de los productos. Adicionalmente, muchos principios activos de productos tópicos, incluyendo productos químicos

que también pueden ser clasificados como fármacos, producen irritación cuando se aplican sobre la piel. Éstos incluyen, pero no se limitan a, ingredientes tales como exfoliantes y agentes de renovación celular de la piel, fármacos antiacnéicos, compuestos antitranspirantes, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, agentes protectores cutáneos, sustancias químicas repelentes de insectos, filtros solares y muchos otros. Cuando hay presente más de un irritante químico, sus efectos irritantes pueden ser aditivos. Adicionalmente, los ingredientes químicos pueden reaccionar entre sí, o con el entorno de la piel, para formar nuevas sustancias químicas que son irritantes. Los vehículos en los que se formulan los principios activos farmacológicos también pueden producir irritación en personas sensibles.

10 Cualquiera que sea la causa exacta de la irritación, se han realizado muchos intentos para reducir la potencial irritación por parte de productos tópicos mediante la identificación de las sustancias químicas que tienden a causar irritación, y reducir su concentración o eliminarlas de los productos. Muchos de estos productos son publicitados de cara a los consumidores como "hipoalergénicos" o similares, para denominar la tendencia reducida de un producto a provocar irritación en los consumidores con piel sensible. Muchas respuestas irritativas de la piel y las mucosas no son, sin embargo, de origen alérgico. En cualquier caso, a menudo no es posible o práctico identificar o eliminar todas las sustancias químicas irritantes, particularmente cuando las sustancias químicas irritantes son el principio activo del producto o son requeridas para la formulación, la conservación u otras razones funcionales.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición tópica eficaz para combatir los efectos dañinos de los irritantes en las células cutáneas.

Hay un parámetro físico-químico muy importante para una buena composición tópica: una viscosidad elevada y una elevada difusión de la preparación.

25 Una viscosidad elevada se consigue con polímeros de peso molecular alto (igual o mayor a 0,5 millones de Dalton). Una difusión elevada se consigue con agentes tensioactivos; sin embargo, después del uso crónico, los agentes tensioactivos tienen habitualmente efectos dañinos (véase Estudios en animales, a). Ahora se ha averiguado, según la presente invención, que todos los problemas mencionados anteriormente de irritación por conservantes, detergentes y otros agentes dañinos para las células desaparecen, y los efectos beneficiosos se conservan o aumentan, usando una combinación de xilitol, mioinositol o manitol con glicerol y/o urea, preferiblemente junto con un agente tensioactivo.

Las ventajas resultantes de la adición de un agente tensioactivo incluyen una disminución de la tensión superficial de la disolución acuosa, aumentando así la difusión. Por lo tanto, ahora se ha averiguado que el polisorbato 80, incluso a una concentración del 0,002 %, aumenta el tiempo de rotura de la película lagrimal (*Break Up Time*, BUT) disminuido en pacientes con ojos secos (se acepta que un BUT de 10 s o menos indica síndrome del ojo seco) (véase Estudios en seres humanos).

Se sabe que muchas preparaciones externas para la piel comprenden polioles y derivados de los mismos elegidos del grupo formado por glicerol, 1,3-propanodiol, 2-metil-1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, diglicerol, eritritol, ácido glucónico, 1,2,6-hexanotriol, inositol, lactitol, maltitol, manitol y xilitol, según se describe en el documento EP1354580 de Shiseido Company Limited.

La presente invención proporciona específicamente composiciones tópicas farmacéuticas o cosméticas para la prevención y el tratamiento de la irritación de las células cutáneas, que comprenden una combinación de:

- un 5 – 18 % de xilitol, mioinositol o manitol o cualquier combinación de estos;
- un 5 – 10 % de glicerol y/o urea;
- agua;
- 50 • en ausencia de cualquier emulsión de aceite en agua o de ceras.

Más específicamente, la presente invención proporciona preferiblemente una composición cosmética o farmacéutica tópica no irritante para la piel, según se definió anteriormente, para la prevención del daño celular causado por conservantes, detergentes o fármacos de composiciones cosméticas, farmacéuticas o veterinarias usadas tópicamente.

Adicionalmente se describe una composición cosmética farmacéutica tópica no irritante para las células cutáneas, según se definió anteriormente, que comprende adicionalmente al menos un agente farmacéuticamente activo en disolución o en suspensión, pero no en emulsión.

En las formas de realización preferidas de la presente invención se proporciona una composición cosmética farmacéutica tópica no irritante para la piel, según se definió anteriormente, que comprende adicionalmente al menos un agente potenciador de la viscosidad.

5 Aunque la invención se describirá ahora en relación con ciertas formas de realización preferidas en los siguientes ejemplos, de forma que los aspectos de la misma puedan comprenderse y apreciarse más completamente, no se pretende limitar la invención a estas formas de realización en particular. Por el contrario, se pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidos en el ámbito de la invención según se define
10 en las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen formas de realización preferidas, servirán para ilustrar la práctica de esta invención, entendiéndose que los ejemplos particulares mostrados son únicamente a modo de ejemplo y con el propósito de ilustrar la discusión de las formas de realización preferidas de la presente invención únicamente, y se presentan con la intención de probar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprendida de los procedimientos de formulación, así como de los principios y aspectos
15 conceptuales de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: gotas oculares humectantes (ejemplo de referencia)

20

Hialuronato sódico	0,03 g,
Povidona	2,0 g,
Glicerol	1,0 g,
Manitol	3,2 g,
Cetrimida	0,01 g,
NaOH	c. s. para pH 7,0
H ₂ O	hasta 100 ml

Ejemplo 2: gotas oculares humectantes (ejemplo de referencia)

Glicerol	1,3 g,
Xilitol	2,2 g,
Cloruro de benzalconio	0,01 g,
NaOH	c, s, para pH 7,0
H ₂ O	hasta 100 ml

25 **Ejemplo 3: gotas oculares humectantes en forma de dosis unitaria de aplicación única (ejemplo de referencia)**

Hialuronato sódico	0,03 g,
Povidona	2,0 g,
Glicerol	1,0 g,
Mioinositol	3,2 g,
NaOH	c. s. para pH 7,0
H ₂ O	hasta 100 ml

Ejemplo 4: gotas oculares humectantes antiinflamatorias (ejemplo de referencia)

30

Glicerol	1,3 g,
Xilitol	2,2 g,
Diclofenaco sódico	0,1 g,

Cloruro de benzalconio	0,01 g,
NaOH	c. s. para pH 7,2
H ₂ O	hasta 100 ml

Ejemplo 5: gotas oculares humectantes antiinflamatorias en forma de dosis unitaria de aplicación única (ejemplo de referencia)

Glicerol	1,0 g,
Manitol	1,6 g,
Xilitol	1,6 g,
Diclofenaco sódico	0,1 g,
NaOH	c. s. para pH 7,2
H ₂ O	hasta 100 ml

5

Ejemplo 6: gel humectante para la piel

Glicerol	8,0 g,
Manitol	5,0 g,
Urea	5,0 g,
Metilparabeno	0,1 g,
Propilparabeno	0,01 g,
Poliacrilato 980 ajustado a pH 4,5	0,7 g,
H ₂ O	hasta 100 ml

Ejemplo 7: gel humectante para la piel

10

Glicerol	10,0 g,
Xilitol	8,0 g,
Urea	5,0 g,
Glicina	5,0 g,
Metilparabeno	0,1 g,
Propilparabeno	0,01 g,
Poliacrilato 980 ajustado a pH 4,5	0,7 g,
H ₂ O	hasta 100 ml

Ejemplo 8: gel humectante para la piel

Glicerol	8,0 g,
Mioinositol	4,5 g,
Xilitol	3,5 g,
Urea	5,0 g,
Glicina	5,0 g,
Metilparabeno	0,1 g,
Propilparabeno	0,01 g,
Poliacrilato 980 ajustado a pH 4,5	0,7 g,
H ₂ O	hasta 100 ml

Ejemplo 9: gel humectante para la piel con una suspensión de fitoesfingosina

Glicerol	8,0 g,
Xilitol	7,0 g,
Polietilenglicol 3350	2,0 g,
Fosfolípidos	0,25 g,
Fitoesfingosina en suspensión	0,2 g,
Poliacrilato 980 ó 974	1,0 g,
Metilparabeno	0,1 g,
Propilparabeno	0,01 g,
H ₂ O	hasta 100 ml

Pueden incorporarse conservantes, agentes suspensores, excipientes y otros aditivos adecuados. El pH preferido (que debe ajustarse) de las composiciones de los ejemplos 6 a 9 es de pH 4,0 a 6,0.

Métodos

Estudios en seres humanos

10

a. 23 pacientes con ojos secos recibieron en ambos ojos 1 gota de una mezcla de Fluoresceína-Novesin. Después de 30 segundos el ojo derecho se trató con 1 gota del frasco de tratamiento. Al paciente se le pidió que parpadeara 2 – 3 veces, después se midió el BUT de la fluoresceína. A continuación se trató el ojo izquierdo con 1 gota del frasco de control, al paciente se le pidió que parpadeara 2 – 3 veces. Después se midió el BUT de la fluoresceína.

15

Materiales: Control - 0,9 % de NaCl (salino); tensión superficial de 72 mN/m
 Tratamiento = como Control + 0,002 % de Tween 80; tensión superficial de 49 mN/m (dinas/cm)
Resultados:

20

Ojo izquierdo - Control	Ojo derecho - tratamiento
7,7 ± 0,4 s	12,7 ± 1,5 s

Diferencias emparejadas 5,0 ± 1,4 s (p ~ 0,001)

25 b. Examen del tratamiento, del daño conjuntival, en el síndrome del ojo seco.

Estudio de un mes, uso de las gotas oculares tres veces al día:
 Ojo izquierdo = esencialmente glicerol isotónico (producto comercializado) (I).
 Ojo derecho = 50 % de glicerol isotónico + 50 % de xilitol isotónico (D)

30

Nº de paciente	Puntuación de Rosa de Bengala (escala de Oxford)			
	Antes		Un mes	
	D	I	D	I
1	3	3	1	2
2	2	3	0	2
3	2	3	0	2
4	3	3	1	2
5	1	3	1	2

media	2,2	3,0	0,6	2
-------	-----	-----	-----	---

Nº de paciente	Satisfacción personal			
	Antes		Un mes	
	D	I	D	I
1	0	0	2	1
2	0	0	2	1
3	0	0	2	1
4	0	0	2	1
5	0	0	2	1
media	0	0	2	1

0 = no satisfecho	1 = mejor	2 = mucho mejor
-------------------	-----------	-----------------

Esencialmente se obtuvieron los mismos resultados usando mioinositol en lugar de xilitol.

5

Estudios en animales

a. Se trataron 3 conejos durante 3 meses dos veces al día con gotas oculares, ajustando el pH a 7,0. La sección transversal media de las células corneales epiteliales y el porcentaje de células dañadas se evaluaron mediante

10

<u>Tratamiento</u>	<u>Sección transversal en μ^2</u>	<u>% de células dañadas</u>
Ninguno	590	16
0,9 % de NaCl	542	28
0,01 % de cloruro de benzalconio + 0,9 % de NaCl	538	29
0,01 % de cloruro de benzalconio + 2,5 % de Glicerol	699	14
0,01 % de bromuro de cetrimonio + 0,9 % de NaCl	591	27
0,01 % de bromuro de cetrimonio + 2,5 % de Glicerol	625	19
0,1 % de Na ₂ EDTA + 0,9 % de NaCl	531	15
0,1 % de Na ₂ EDTA + 2,5 % de Glicerol	616	17
0,025 % de Polisorbato 80 + 0,9 % de NaCl	440	25
0,025 % de Polisorbato 80 + 2,5 % de <u>Glicerol</u>	600	18
2,5 % de Glicerol	605	17
0,01 % de cloruro de benzalconio + 4,5 % de Xilitol	554	19
0,01 % de cloruro de benzalconio + 5,4 % de Mioinositol	584	19
0,01 % de cloruro de benzalconio + 5,4 % de Manitol	570	21

b. Prevención de la sequedad cutánea (irritación) causada por laurilsulfato sódico al 2 % (Método: modificación de Sagiv y col. Skin Res. Technol. 6, 37, 2000)

Se examinó la aplicación tópica diaria de polioles molares o isotónicos en agua desionizada, media hora antes de la aplicación de laurilsulfato sódico al 2 % en agua desionizada (LSS), en uno de los dos flancos afeitados de cobayas, durante tres días consecutivos, con objeto de evitar el "síndrome de sequedad cutánea" inducido por el LSS. La sequedad cutánea y el eritema se midieron cuatro días después *in vivo*:

Nombre	Concentración	Corneómetro	Mexámetro
Glicerol	1 M	5,5 ± 1,9 (E)	4,1 ± 3,3 (E)
Glicerol	0,3 M	25,9 ± 1,7 (NE)	27,4 ± 2,2 (NE)
Xilitol	0,3 M	2,8 ± 1,0 (E)	0,2 ± 0,4 (E)
Mioinositol	0,3 M	0,3 ± 1,1 (E)	5,1 ± 0,9 (E?)
Manitol	0,3 M	2,2 ± 1,6 (E)	1,7 ± 0,5 (E)

10 Tratamiento de la sequedad cutánea inducida por laurilsulfato sódico al 2 % (Sagiv y col. Skin Res. Technol. 6, 37, 2000)

Nombre	Concentración	Corneómetro	Mexámetro
Glicerol	1 M	3,2 ± 1,7 (E)	1,5 ± 3,0 (E)
Glicerol	0,3 M	3,3 ± 2,3 (E)	21,2 ± 0,9 (NE)
Xilitol	0,3 M	1,3 ± 1,1 (E)	1,2 ± 0,9 (E)
Mioinositol	0,3 M	0,7 ± 1,8 (E)	1,0 ± 0,9 (E)
Manitol	0,3 M	14 ± 0,6 (E)	-0,1 ± 0,3 (E)

15 E = eficaz = sin diferencias significativas o pocas diferencias entre el lado tratado y no tratado.
NE = no eficaz = gran y significativa diferencia entre el lado tratado y no tratado.

Se reivindicó que para estar seguros de la eficacia, tanto las mediciones del "Corneómetro" como del "Maxámetro" debían ser "Eficaces" (Sagiv y col. Skin Res. Technol. 6, 37, 2000).

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica farmacéutica o cosmética para la prevención y el tratamiento de la irritación de las células cutáneas, que comprende una combinación de:
- 5 un 5 – 18 % de xilitol, mioinositol o manitol o cualquier combinación de estos;
un 5 – 10 % de glicerol y/o urea; y,
agua;
10 en ausencia de cualquier emulsión de aceite en agua o de ceras.
2. Una composición tópica farmacéutica o cosmética según la reivindicación 1, que contiene adicionalmente al menos un agente potenciador de la viscosidad.
3. Una composición tópica farmacéutica o cosmética según la reivindicación 2, en la que dicho agente
15 potenciador de la viscosidad consiste en un polímero con un peso molecular igual o mayor a 0,5 millones de Dalton.
4. Una composición tópica farmacéutica o cosmética según la reivindicación 1, en la que el pH de dicha composición está entre 4,0 y 6,0.
- 20 5. Una composición tópica farmacéutica o cosmética según la reivindicación 1, útil para la prevención y el alivio del daño celular causado por conservantes, detergentes o fármacos, usados en composiciones tópicas farmacéuticas, cosméticas o veterinarias.
- 25 6. Una composición tópica farmacéutica o cosmética según la reivindicación 1, que contiene adicionalmente un agente tensioactivo.