

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 186**

21 Número de solicitud: 201131954

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

02.12.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

05.06.2013

71 Solicitantes:

HENTOPHARMA, S.L. (100.0%)
Edf. CIE-A Granxa, Rua D, paralela 3 Plg. Ind. A
Granxa
36400 Porriño (Pontevedra) ES

72 Inventor/es:

GÓMEZ DE LIAÑO POLO, Alfonso;
GUIMARAES E COSTA Y FIGUEROA, Carmen
María;
MOSQUERA VIÉITEZ, Juan Carlos y
DE LA TORRE FRAGA, Carlos

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **EMULSIONES CON DERIVADOS ALQUÍLICOS DEL DIHIDROXIBENCENO.**

57 Resumen:

Emulsiones con derivados alquílicos del dihidroxibenceno.

La presente invención trata de emulsiones que comprenden una fase dispersa y una fase continua, donde las emulsiones comprenden: a) al menos un inhibidor de la tirosinasa; b) al menos un agente enlazador; c) al menos un lípido y al menos un tensoactivo no iónico.

ES 2 406 186 A1

DESCRIPCIÓN

EMULSIONES CON DERIVADOS ALQUÍLICOS DEL
DIHIDROXIBENCENO

5 La presente invención se refiere a emulsiones que contienen inhibidores de la melanogénesis para uso cosmético, tratamiento farmacéutico o aditivo en la industria alimentaria. Por tanto, la invención se podría encuadrar en el campo de la cosmética, de los productos farmacéuticos y de los aditivos alimentarios.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA**

Existen diversas composiciones con fines despigmentantes que comprenden inhibidores de la tirosinasa como por ejemplo el ácido 1-aminoetilfosfónico, el ácido ascórbico, el ácido kójico, la arbutina, la hidroquinona y el
15 hexilresorcinol entre otros.

Las microemulsiones son bien conocidas por su gran capacidad solubilizante y por incrementar la penetración cutánea en formulaciones dermales/transdermales y la absorción en formulaciones orales.

20

Las microemulsiones son sistemas estables termodinámicamente, donde dos líquidos inmiscibles forman una única fase mediante el uso de tensoactivos apropiados. La principal diferencia entre emulsiones convencionales y microemulsiones reside en el tamaño de las partículas
25 disperso en la fase continua.

Existen un gran número de patentes relativas a composiciones despigmentantes. Por ejemplo la solicitud US2009263513 y la EP2316412 describen composiciones con 4-hexilresorcinol como despigmentantes, sin
30 embargo las emulsiones de la presente invención presentan una capacidad de difusión a través de las capas de la piel y unos valores de actividad inhibidora de la tirosinasa sorprendentemente altos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En esta invención se describen emulsiones y composiciones que comprenden derivados alquílicos del dihidroxibenceno para su uso como
5 inhibidores de la melanogénesis.

Por el término emulsión se entiende una mezcla de líquidos inmiscibles. Un líquido (la fase dispersa) es dispersado en otro (la fase continua o fase dispersante). En lo aquí descrito, el término emulsión comprende tanto
10 emulsiones convencionales como microemulsiones.

Estás emulsiones y composiciones pueden tener usos tanto farmacéuticos y cosméticos (preferiblemente pero no únicamente en hiperpigmentación, acné, alopecia, melasma, presbidermia, rosácea, melanoma y cualquier otro
15 trastorno anómalo relacionado con el proceso de melanogenia celular), como usos en la industria alimentaria para evitar el pardeamiento enzimático de diversos alimentos como vegetales, tubérculos, setas y hongos, crustáceos, etc.

20 Se siguen necesitando nuevas fórmulas menos concentradas con mejoras en la biodisponibilidad y con una minimización de los efectos secundarios.

La invención presenta las siguientes ventajas que hacen de ella una alternativa eficaz:

25

- Las emulsiones descritas en la invención son estables química y termodinámicamente, manteniendo sus propiedades y estado emulsionado durante largos períodos de tiempo.

30

- Las emulsiones de la invención presentan unos valores de irritabilidad sorprendentemente bajos, incluso a concentraciones altas.

5 - La invención tiene la ventaja de que permite una vez aplicada tópicamente una mayor proporción de ingrediente activo se difunda por la dermis en profundidad y en tiempo. Muestra una capacidad de difusión a través de las capas de la piel de cuatro a ocho veces superior respecto a otras composiciones con un porcentaje de alquil o hexilresorcinol similar. Esta biodisponibilidad y funcionalidad queda demostrada mediante el test de Franz-Flow-diffusion donde enlaza profundidad y tiempo en función de diferentes concentraciones de los principios activos.

10 - Asimismo, la capacidad inhibidora de la tirosinasa de la emulsión de la invención, enzima responsable de la melanogénesis o de la pigmentación, como está reflejado en el ejemplo 5, donde se puede ver que el valor IC_{50} (half maximal inhibitory concentration) es de veinte a treinta veces superior a otras composiciones despigmentantes convencionales
15 conteniendo hidroquinona o ácido kójico.

- Las emulsiones de la invención presentan además un efecto inductor en la inhibición de la proliferación de los melanocitos. La invención aplicada tópica y/o directamente sobre el tumor, en solitario y/o en combinación sinérgica
20 con otros fármacos específicos antitumorales (como por ejemplo cisplatino) puede reducir o paralizar la reproducción indiscriminada y descontrolada de melanocitos (causa de melanomas y otros tipos de cáncer de piel).

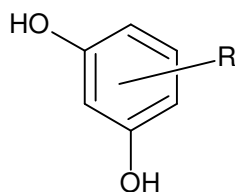
- El producto de la invención es muy ventajoso cuando es aplicado sobre
25 alimentos como en vegetales, carnes, mariscos, etc., sensibles al ennegrecimiento enzimático de la tirosinasa, siempre y cuando los componentes de la fórmula de la invención sean de calidad alimentaria e incorporados en dosis por debajo de la máxima permitida por la legislación sanitaria correspondiente al país en el que se utiliza.

30

La invención está descrita por los siguientes aspectos:

Un aspecto de la presente invención es una emulsión formada por una fase dispersa y una fase continua, que comprende:

- a) al menos un inhibidor de la tirosinasa de la fórmula (I)



(I)

- donde R es un grupo alquilo;
b) al menos un agente enlazador;
c) al menos un lípido; y
d) al menos un tensoactivo no iónico.

Otro aspecto de la presente invención es un aditivo que comprende la emulsión descrita tal y como se ha definido anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención es una composición que comprende la emulsión o el aditivo tal y como se han definido anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de la emulsión, aditivo o composición tal y como se han definido anteriormente para la fabricación de un medicamento, preferiblemente para el tratamiento de trastornos de la piel.

Otro aspecto de la presente invención es el proceso para la preparación de las emulsiones tal y como se han definido anteriormente que comprende las siguientes etapas:

- i) disolver el inhibidor de la tirosinasa en el agente enlazador
ii) incorporar el lípido en la mezcla de (i);
iii) opcionalmente el agente co-tensoactivo se disuelve en la mezcla obtenida en (ii);

iv) adicionar la mezcla obtenida en la etapa anterior sobre el agente tensoactivo donde el tensoactivo está disuelto o disperso en un disolvente polar o no-polar.

5 Otro aspecto de la presente invención es la emulsión obtenible por el proceso tal y como se ha definido anteriormente.

Definiciones:

10 Por el término emulsión se entiende una mezcla de líquidos inmiscibles de manera más o menos homogénea. Un líquido (la fase dispersa) es dispersado en otro (la fase continua o fase dispersante). En lo aquí descrito, el término emulsión comprende tanto las emulsiones convencionales como las microemulsiones.

15 Por el término “inhibidor de la tirosinasa” se entiende un compuesto que inhibe la actividad de la enzima tirosinasa, que es una enzima que cataliza la oxidación de fenoles. El inhibidor de la tirosinasa adicional comprende preferiblemente pero no únicamente ácido 1-aminoetilfosfínico, ácido
20 ascórbico, ácido kójico, arbutina e hidroquinona.

El término “alquilo” comprende preferiblemente alquilos ramificados y no ramificados como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso- butilo, tert-butilo, sec-butilo, pentilo, iso-pentilo, hexilo, heptilo, octilo,
25 nonilo y decilo y sus correspondientes isómeros. Más preferiblemente los alquilos son lineales.

Por el término “agente enlazador” se entiende una molécula orgánica con partes polares y partes apolares, que sirve de enlace entre la fase dispersa y
30 la fase continua, estabilizando la emulsión. Ejemplos de agentes enlazadores son los alcoholes lineales o ramificados, tioles lineales o ramificados y aminas lineales o ramificadas.

El término "lípid" comprende una molécula orgánica que contiene mayoritariamente C, H y O cuya característica principal es el ser hidrófilas y comprende preferiblemente ácidos grasos saturados o insaturados, acilglicéridos, céridos, fosfolípidos, ácido lisofosfatídico, fosfoglicéridos, fosfoesfingolípidos, glucolípidos.

Un tensoactivo es una sustancia que influye por medio de la tensión superficial en la superficie de contacto entre dos fases. Se componen de una parte hidrófoba y un resto hidrófilo.

Por el término "tensoactivo no iónico" se entiende una molécula que afecta a la tensión superficial de una solución y que no se ioniza en el agua.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Una primera realización de la presente invención se refiere a la emulsión tal y como se ha definido anteriormente donde R es preferiblemente un grupo C₁-C₁₀ alquilo, más preferiblemente R es un grupo C₃-C₈ alquilo y aún más preferiblemente R es un grupo C₆ alquilo. Excelentes resultados se han obtenido cuando el inhibidor de la tirosinasa es preferiblemente 4-alquilresorcinol y más preferiblemente 4-hexilresorcinol. El 4-hexilresorcinol ha proporcionado los mejores resultados tanto en su funcionalidad inhibidora de la tirosinasa como en la estabilidad de las emulsiones.

Otra realización de la presente invención se refiere a la emulsión tal y como se ha definido anteriormente donde la concentración del inhibidor de la tirosinasa es preferiblemente de 0,01% a 10% en peso respecto al total de la emulsión, más preferiblemente de 0,1% a 5% en peso respecto al total de la emulsión, y aún más preferiblemente de 0,5% a 2% en peso respecto al total de la emulsión.

El lípido puede ser un ácido graso saturado o insaturado, acilglicérido, cérido, fosfolípido, ácido lisofosfatídico, fosfoglicérido, fosfoesfingolípido, glucolípido o cualquiera de sus mezclas, más preferiblemente un ácido graso saturado o insaturado o un mono-, di- o triacilglicérido. Se han obtenido extraordinarios resultados cuando el lípido es preferiblemente un ácido graso saturado o insaturado con una longitud de cadena carbonada de hasta 24 átomos de carbonos, más preferiblemente un ácido graso saturado o insaturado con una longitud de cadena carbonada de 4 a 18 átomos de carbonos y aún más preferiblemente un ácido graso saturado o insaturado con una longitud de cadena carbonada de 6 a 10 átomos de carbono. Los lípidos preferidos son el ácido caproico, el ácido caprílico y el ácido cáprico y cualquiera de sus mezclas. Estos tres ácidos favorecen una mayor capacidad transdérmica y celular siendo inhibidores de la glicosilación en el aparato de Golgi favoreciendo la ubiquitinación de la tirosinasa en los melanocitos durante el proceso de la síntesis de la melanina. Además han dado los mejores resultados en cuanto a estabilidad de las emulsiones.

Preferiblemente la concentración del lípido es de 0,01% a 10% en peso respecto al total de la emulsión, más preferiblemente de 0,05% a 5% en peso respecto al total de la emulsión y aún más preferiblemente de 0,1% a 2% en peso respecto al total de la emulsión.

Otra realización de la presente invención se refiere a la emulsión tal y como se ha definido anteriormente caracterizada porque comprende dos lípidos, donde al menos uno de ellos es un ácido graso saturado o insaturado.

El agente enlazador puede ser un monoalcohol, polialcohol o cualquiera de sus mezclas. Por el término monoalcohol se entiende un alcohol lineal o ramificado, con una longitud de cadena de hasta 20 carbonos y con una función alcohol en su estructura. Por el término polialcohol se entiende un alcohol lineal o ramificado, con una longitud de cadena de hasta 20 carbonos y con más de una función alcohol en su estructura. El agente enlazador es preferiblemente un monoalcohol, más preferiblemente metanol, etanol, isopropanol o cualquiera de sus mezclas y aún más preferiblemente etanol, ya que los derivados alquiorescinol presentan una buena solubilidad en etanol.

En cuanto a la concentración del agente enlazador, puede ser de 0,01% a 20% en peso respecto al total de la emulsión, más preferiblemente de 0,05% a 10% en peso respecto al total de la emulsión y aún más preferiblemente de 0,1% a 5% respecto al total de la emulsión.

El tensioactivo no iónico puede ser un alcohol con una longitud de cadena entre 8 y 18 carbonos, alcanolamida, óxido de amina, ácido carboxílico etoxilado, glicérido etoxilado, éster de glicol y derivados, monoglicérido, poligliceril éster, éster y éter de polialcoholes, triéster del ácido fosfórico, alcohol etoxilado, poliéter, derivado etoxilado de la lanolina, polisiloxano etoxilado, éter de PEG propoxilado o cualquiera de sus mezclas. Preferiblemente el tensioactivo no iónico es un éster de polialcohol, más preferiblemente un éster de sorbitán y aún más preferiblemente polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 o polisorbato 80. El tensioactivo no iónico favorito es polisorbato 20 ya que es el que mejor ha funcionado a la hora de conseguir una emulsión isotrópica y estable sin turbidez alguna una vez ensayado con todas las citadas.

Otra realización de la presente invención se refiere a la emulsión tal y como se ha definido anteriormente donde la concentración del tensioactivo es preferiblemente de 0,1% a 40% en peso respecto al total de la emulsión,

más preferiblemente de 5% a 25% en peso respecto al total de la emulsión y aún más preferiblemente de 10% a 20% en peso respecto al total de la emulsión.

- 5 Otra realización de la presente invención se refiere a la emulsión tal y como se ha definido anteriormente donde además preferiblemente comprende un agente co-tensoactivo no iónico. Por el término co-tensoactivo no iónico se entiende una sustancia compuesta por una parte hidrófoba y un resto hidrófilo que garantiza la flexibilidad en la interfase y que no se ioniza en
10 agua. Se utiliza en conjunción con un tensioactivo.

- El co-tensoactivo no iónico es preferiblemente un alcohol con una longitud de cadena entre 8 y 18 carbonos, alcanolamida, óxido de amina, ácido carboxílico etoxilado, glicérido etoxilado, éster de glicol y derivados,
15 monoglicérido, poligliceril éster, éster y éter de polialcoholes, triéster del ácido fosfórico, alcohol etoxilado, poliéter, derivado etoxilado de la lanolina, polisiloxano etoxilado, éter de PEG propoxilado o cualquiera de sus mezclas, más preferiblemente un éter o un poliéter. El co-tensoactivo no iónico preferido es polietilenglicol. En cuanto a la concentración del agente co-
20 tensioactivo, ésta es preferiblemente de 0,001% a 5% en peso respecto al total de la emulsión, más preferiblemente de 0,05% a 1% en peso respecto al total de la emulsión y aún más preferiblemente de 0,1% a 0,5% en peso respecto al total de la emulsión.

- 25 Otra realización de la presente invención se refiere a la emulsión tal y como se ha definido anteriormente donde la fase continua comprende preferiblemente disolventes polares o no polares o cualquiera de sus mezclas, más preferiblemente un disolvente polar y aún más preferiblemente C₁-C₄ alcohol, agua o cualquiera de sus mezclas. La fase continua preferida
30 consiste esencialmente en agua.

Otra realización de la presente invención se refiere a la emulsión tal y como se ha definido anteriormente donde la proporción de la fase continua es preferiblemente al menos del 35% en peso respecto al total de la emulsión, más preferiblemente de 75% a 99 % en peso respecto al total de la emulsión y aún más preferiblemente de 80% a 95% en peso respecto al total de la emulsión.

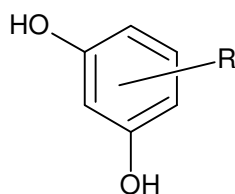
Otra realización de la presente invención se refiere a la emulsión tal y como se ha definido anteriormente donde el tamaño medio de partícula de la fase dispersa es preferiblemente de 1nm a 400nm.

Una realización preferida de la presente invención se refiere a la emulsión tal y como se ha definido anteriormente donde la fase dispersa comprende el lípido y el inhibidor de la tirosinasa, preferiblemente con un ratio inhibidor:lípido de 5:1 a 1:5.

Una realización preferida de la presente invención se refiere a la emulsión tal y como se ha definido anteriormente donde la concentración del agente enlazador es inferior a la del agente tensoactivo.

En una realización particular de la presente invención la emulsión formada por una fase dispersa y una fase continua comprende:

a) al menos un inhibidor de la tirosinasa de la fórmula (I)



(I)

donde R es un grupo alquilo;

b) al menos un agente enlazador;

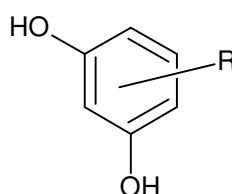
c) al menos un lípido; y

d) al menos un tensoactivo no iónico;

donde R es un grupo C₃-C₈ alquilo y más preferiblemente R es un grupo C₆ alquilo; el agente enlazador es metanol, etanol, isopropanol o cualquiera de sus mezclas, el lípido es un ácido graso saturado o insaturado con una longitud de cadena carbonada de hasta 24 átomos de carbonos y el
 5 tensoactivo no iónico es un éster de polialcohol.

En una realización particular de la presente invención la emulsión formada por una fase dispersa y una fase continua, que comprende:

a) al menos un inhibidor de la tirosinasa de la fórmula (I)



(I)

donde R es un grupo alquilo;

b) al menos un agente enlazador;

c) al menos un lípido; y

15 d) al menos un tensoactivo no iónico;

donde R es un grupo C₆ alquilo en posición 4; el agente enlazador es un monoalcohol; el lípido es un ácido graso saturado o insaturado con una longitud de cadena carbonada de 6 a 10 átomos de carbono, preferiblemente
 20 ácido caproico, ácido caprílico y ácido cáprico y cualquiera de sus mezclas y el tensoactivo no iónico es un éster de sorbitán.

Otra realización de la presente invención se refiere a la composición tal y como se ha definido anteriormente donde la composición es preferiblemente
 25 farmacéutica. Por el término composición farmacéutica se entiende una composición para tratamiento médico.

Otra realización de la presente invención se refiere a la composición tal y como se ha definido anteriormente donde la composición es preferiblemente

cosmética. Por el término composición cosmética se entiende una composición para la higiene o belleza del cuerpo.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a la composición tal y como se ha definido anteriormente donde la composición es preferiblemente alimentaria. Por el término composición alimentaria se entiende composición perteneciente o relativa a la alimentación.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a la composición tal y como se ha definido anteriormente donde la composición es preferiblemente veterinaria.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a la composición tal y como se ha definido anteriormente donde la composición tiene preferiblemente forma de crema, loción, gel, ungüento, pomada, linimento, solución o aerosol, más preferiblemente de crema o loción.

20 Otra realización se refiere al uso de la invención tal y como se ha definido anteriormente para el tratamiento de hiperpigmentación, acné, alopecia, melasma, presbidermia, rosácea, melanoma y cualquier otro trastorno anómalo relacionado con el proceso de melanogénia celular.

25 Otra realización de la presente invención se refiere al proceso para la preparación de las emulsiones tal y como se han definido anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

- i) disolver el inhibidor de la tirosinasa en el agente enlazador
- ii) incorporar el lípido en la mezcla de (i);
- iii) opcionalmente el agente co-tensoactivo se disuelve en la mezcla obtenida en (ii);
- 30 iv) adicionar la mezcla obtenida en la etapa anterior sobre el agente tensoactivo donde el tensoactivo está disuelto o disperso en un disolvente polar o no-polar.

donde en la etapa (iii) el tensoactivo está disuelto preferiblemente en agua.

5 Otra realización de la presente invención se refiere al proceso tal y como se ha definido anteriormente donde la etapa (i) se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre 10°C y 1°C inferior a la temperatura de ebullición del agente enlazador y más preferiblemente entre 5°C y 1°C inferior a la temperatura de ebullición del agente enlazador. Esto es así para evitar la evaporación del agente enlazador.

10 Otra realización de la presente invención se refiere al proceso tal y como se ha definido anteriormente donde el agente enlazador es preferiblemente un alcohol.

15 Otra realización de la presente invención se refiere al proceso tal y como se ha definido anteriormente donde la etapa (ii) se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre 20°C y 1°C superior a la temperatura de fusión del lípido y más preferiblemente entre 10°C y 1°C superior a la temperatura de fusión del lípido. Esto es así para favorecer la incorporación del lípido en la interfase formada por el conjunto anterior gracias al aumento de la solubilidad.

20

Otra realización de la presente invención se refiere al proceso tal y como se ha definido anteriormente donde el lípido es preferiblemente un ácido graso saturado o insaturado, con una longitud de cadena carbonada de 6 a 10 átomos de carbono, preferiblemente ácido caproico, ácido caprílico y ácido cáprico y cualquiera de sus mezclas.

25

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

5 **FIG. 1. Imagen (x10) de las células tratadas con la invención en una concentración de 0,008 mg de 4-hexilresorcinol/ml totales a las 72h.**

10 **FIG. 2. Imagen (x10) de las células control (CTR+) a las 72h del tratamiento con hidroquinona en una concentración de 0,05 mg/ml.**

FIG. 3. Imagen (x10) de las células control (CTR-) a las 72h sin tratamiento.

15 **FIG. 4. Representa la inhibición de la tirosinasa en tanto por ciento en función de la concentración**

A: Inhibición de la tirosinasa; B: Inhibición de la tirosinasa (%); 1: Concentración invención; 2: Concentración ácido kójico; 3: Concentración hidroquinona.

20 **FIG. 5. Representa la inhibición de la tirosinasa en tanto por ciento en función del logaritmo de la concentración.**

25 A: Concentración (logaritmo); B: Inhibición de la tirosinasa (%); 1: invención; 2: ácido kójico; 3: hidroquinona; 4: Blanco.

EJEMPLOS

30 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto los métodos de obtención de las emulsiones del la invención así como su inhibición de la tirosinasa e inhibición de la proliferación de melanocitos.

Ejemplo 1. Método de obtención

Una emulsión farmacéutica con hexilresorcinol como ingrediente activo terapéutico tiene la siguiente composición y etapas de preparación:

5

0,10 gr de ácido benzoico y 0,10 gr de EDTA se disuelven en 89 partes de agua desionizada. A continuación se añaden 10 partes de polisorbato 20 y 1 parte de ácido lisofosfatídico todo se homogeneiza intensivamente a 8.000 rpm a temperatura ambiente. En otro recipiente se calientan 13 partes de etanol hasta los 75°C; se adiciona poco a poco sin dejar de agitar intensivamente 62 partes de 4-hexilresorcinol. Una vez disuelto, se deja durante 10 minutos bajo agitación intensiva, por ejemplo a 8.000 rpm. Simultáneamente se va reduciendo la temperatura hasta 40°C.

10

15

Una vez pasado este tiempo, se reduce la intensidad de agitación del homogeneizador hasta 4.000 rpm y se añaden 25 partes de una mezcla al 50% de ácido caprílico y ácido cáprico hasta la plena homogeneización. Se eleva la intensidad de agitación hasta las 8.000 rpm y se mantiene por un período de 10 minutos y a la temperatura de 40°C. Seguidamente se añade 1,5 partes de polietilenglicol de grado 400. Se mantiene la agitación por un período de 5 minutos a 8.000 rpm.

20

En la solución hídrica se añade paulatinamente 2 partes de la solución anterior a 40°C bajo agitación de 8.000 rpm durante 10 minutos. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente (21°C) con velocidad de agitación por debajo de 250 rpm. Finalmente se ajusta el pH a 4,5 con trietilamina.

25

Ejemplo 2. Método de obtención

30

0,10 gr de ácido benzoico y 0,10 gr de EDTA se disuelven a temperatura ambiente, en 78 partes de agua desionizada. A continuación se añaden, con agitación suave y en este orden, 2 partes de ácido salicílico y 15 partes de

polisorbato 20, 3 partes de transcutool y 2 partes del triglicérido cáprico/caprílico. Se repite la misma operación del ejemplo anterior en la preparación de la fase dispersa con la modificación siguiente en los ácidos grasos: 25 partes de una mezcla 25% de ácido caproico, 50% de ácido caprílico y 25% de ácido cáprico.

En la solución hídrica se añaden paulatinamente 4 partes de la composición anterior o fase dispersa a 45°C bajo agitación de 8000 rpm durante 10 minutos. Se enfría a 21°C con agitación moderada de 250 rpm, y se añaden 2 partes del triglicérido cáprico/caprílico y 3 partes de transcutool. Se ajusta el pH a 5,0 con trietilamina.

Ejemplo 3. Método de obtención

Emulsión blanqueante o despigmentante igual que el ejemplo anterior donde en vez del ácido salicílico se utiliza ácido ferúlico y el triglicérido cáprico/caprílico se cambia por un monoestearato de glicerilo. La proporción porcentual de la mezcla de ácidos grasos caproico:caprílico:cáprico pasa a ser 10:70:20. Y en la fase de enfriado, acompañando a las 2 partes del triglicérido cáprico/caprílico y 3 partes de transcutool se añaden también 2 partes de palmitato de isopropilo.

Ejemplo 4. Inhibición de la formación de melanina en melanocitos B16

Una emulsión de la invención formada por 2 partes de una mezcla homogénea de ácido cáprico, ácido caprílico y ácido caproico; 0,5 partes de alcohol etílico; 18 partes de polisorbato 20; 0,1 parte de polietilenglicol, 3 partes de 4-hexilresorcinol y el resto en agua destilada se diluye en el medio de cultivo en una concentración equivalente a 0,008 mg/ml totales de 4-hexilresorcinol (mg de 4-hexilresorcinol/ml totales) y se añaden a las placas de cultivo que contienen las células. El tiempo de contacto entre las

emulsiones de la invención y las células es de 72h. Las condiciones son 37°C y 5% CO₂.

5 Después de las 72h de tratamiento con la emulsión de la invención, las células se centrifugan y se resuspenden en una solución KOH 0,85M a 95°C durante 3h, para solubilizar y extraer la melanina. El contenido de melanina está normalizado respecto al contenido de proteína, usado como marcador de densidad de célula.

10 Los resultados se comparan con los datos obtenidos cuando las células se tratan con hidroquinona 0,05 mg/ml (CTR+) y con células sin tratar (CTR-).

El protocolo experimental completo es:

Día 0 → El tratamiento celular empieza y dura 72h.

15 Día 3 → El efecto despigmentante de la concentración 0,008 mg/ml (mg de 4-hexilresorcinol/ml totales) es muy visible y se observa inhibición de proliferación celular. Para entender el papel de la invención en el ciclo celular, el medio de cultivo con la invención se descarta y se sustituye con un nuevo medio sin la invención.

20 Día 6 → Las células empiezan a proliferar de nuevo, manteniendo su “aspecto despigmentado”.

Día 8 → Las células están en un número similar al de CTR-, algunas colonias celulares producen melanina.

25 Fotografías del aspecto de las células tratadas con la invención en una concentración de 0,008 mg/ml de hexilresorcinol de las células tratadas con hidroquinona en una concentración de 0,05 mg/ml (CTR+) y de las células sin tratar (CTR-) se pueden apreciar en las figuras 1, 2 y 3 respectivamente.

En la tabla 1 se muestran los resultados se presentan en media $\pm$ desviación estándar y en %.

	Contenido de melanina en $\mu\text{g/ml}$	% inhibición de la síntesis de melanina
CTR-	3474,1 $\pm$ 7,2	-
CTR+	157,5 $\pm$ 8,3	-95,5%
Invencción 0,008mg/ml	185,6 $\pm$ 12,5	-94,6%
Invencción 0,004mg/ml	1119,9 $\pm$ 4,2	-67,8 %
Invencción 0,0008mg/ml	3328,3 $\pm$ 4,2	-4,2 %

Tabla 1. Inhibición de la síntesis de melanina.

- 5 La invención muestra un significativo efecto modulador en la síntesis de melanina. Este efecto tiene una dependencia con la dosis.

Ejemplo 5. Determinación de la inhibición de la tirosinasa de la invención

10

La cantidad de melanina sintetizada se mide por espectrofotometría a 480nm. La capacidad inhibidora de la tirosinasa de la invención se mide preincubando (10 minutos) la enzima a diferentes concentraciones de la invención e iniciando la reacción añadiendo tirosinasa (1mM). La inhibición de la tirosinasa se calculó con los valores espectrofotométricos obtenidos a 480nm después de 30 minutos y se expresó en % comparado con el control sin tratar. Composiciones con ácido kójico e hidroquinona respectivamente se usaron como controles positivos.

15

20

Los valores experimentales de este ensayo se muestran en las figuras 4 y 5. En la tabla 2 se muestra la comparación entre los resultados de la determinación de la inhibición de la tirosinasa in vitro de la emulsión del ejemplo 4, y dos muestras comerciales de ácido kójico y hidroquinona.

25

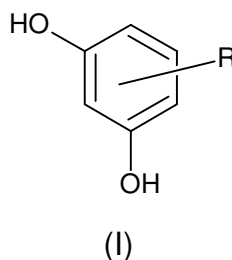
Muestra (concentración principio activo/ml totales)	Inhibición de la tirosinasa (IC₅₀)*
Invención	0,57 µg/ml +/- 0,053
ácido kójico	16,98 µg/ml +/- 0,891
hidroquinona	15,46 µg/ml +/- 0,113

Tabla 2. Inhibición de la tirosinasa en IC₅₀

REIVINDICACIONES

1.- Una emulsión formada por una fase dispersa y una fase continua, que comprende:

- 5 a) al menos un inhibidor de la tirosinasa de la fórmula (I)



donde R es un grupo alquilo;

b) al menos un agente enlazador;

- 10 c) al menos un lípido; y

d) al menos un tensoactivo no iónico.

2.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde R es un grupo C₁-C₁₀ alquilo.

15

3.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R es un grupo C₆ alquilo.

4.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el inhibidor de la tirosinasa es 4-alkilresorcinol, preferiblemente 4-hexilresorcinol.

20

5.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del inhibidor de la tirosinasa es de 0,01% a 10% en peso respecto al total de la emulsión.

25

6.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del inhibidor de la tirosinasa es de 0,5% a 2% en peso respecto al total de la emulsión.

7.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el lípido se selecciona entre un ácido graso saturado o insaturado, acilglicérido, cérido, fosfolípido, ácido lisofosfatídico, fosfoglicérido, fosfoesfingolípido, glucolípido y cualquiera de sus mezclas.

5

8.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde el lípido es un ácido graso saturado o insaturado con una longitud de cadena carbonada de 4 a 18 átomos de carbonos.

10

9.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde el lípido es un ácido graso saturado o insaturado con una longitud de cadena carbonada de 6 a 10 átomos de carbono, preferiblemente ácido caproico, ácido caprílico y ácido cáprico y cualquiera de sus mezclas.

15

10.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del lípido es de 0,01% a 10% en peso respecto al total de la emulsión.

20

11.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del lípido es de 0,1% a 2 % en peso respecto al total de la emulsión.

25

12.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente enlazador se selecciona entre monoalcohol, polialcohol y cualquiera de sus mezclas.

30

13.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde el agente enlazador se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol y cualquiera de sus mezclas.

14.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde el agente enlazador es etanol.

15.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del agente enlazador es de 0,01% a 20% en peso respecto al total de la emulsión.

5 16.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del agente enlazador es de 0,1% a 5% en peso respecto al total de la emulsión.

10 17.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tensoactivo no iónico se selecciona entre alcoholes con una longitud de cadena entre 8 y 18 carbonos, alcanolamidas, óxidos de aminas, ácidos carboxílicos etoxilados, glicéridos etoxilados, ésteres de glicol y derivados, monoglicéridos, poligliceril ésteres, ésteres y éteres de polialcoholes, triésteres del ácido fosfórico, alcoholes etoxilados, poliéteres, derivados etoxilados de la lanolina, polisiloxanos etoxilados, éteres de PEG propoxilados y cualquiera de sus mezclas.

15

18.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde el tensoactivo no iónico es un éster de polialcohol, preferiblemente un éster de sorbitán.

20

19.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde el tensoactivo se selecciona entre polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80.

25 20.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde el tensoactivo es polisorbato 20.

30 21.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del tensoactivo es de 0,1% a 40% en peso respecto al total de la emulsión.

22.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del tensoactivo es de 10% a 20% en peso respecto al total de la emulsión.

5 23.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además comprende un agente co-tensoactivo no iónico.

10 24.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde el agente co-tensoactivo no iónico se selecciona entre alcoholes con una longitud de cadena entre 8 y 18 carbonos, alcanolamidas, óxidos de aminas, ácidos carboxílicos etoxilados, glicéridos etoxilados, ésteres de glicol y derivados ,monoglicéridos, poligliceril ésteres, ésteres y éteres de polialcoholes, triésteres del ácido fosfórico), alcoholes etoxilados, poliéteres, derivados
15 etoxilados de la lanolina, polisiloxanos etoxilados y éteres de PEG propoxilados y cualquiera de sus mezclas.

20 25.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde el agente co-tensoactivo es un éter o un poliéter.

26.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde el agente co-tensoactivo es polietilenglicol.

25 27.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones de la 23 a la 26, donde la concentración del agente co-tensoactivo es de 0,001% a 5% en peso respecto al total de la emulsión.

30 28.- La emulsión según cualquiera la reivindicación anterior, donde la concentración del agente co-tensoactivo es de 0,1% a 0,5% en peso respecto al total de la emulsión.

29.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la fase continua comprende disolventes polares o no polares o cualquiera de sus mezclas.

5 30.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde la fase continua comprende un disolvente polar.

31.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde la fase continua comprende C₁-C₄ alcohol, agua o cualquiera de sus mezclas.

10

32.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde la fase continua consiste esencialmente en agua.

15

33.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la proporción de la fase continua es al menos del 35% en peso respecto al total de la emulsión.

20

34.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la proporción de la fase continua es de 80% a 95%% en peso respecto al total de la emulsión.

35.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tamaño medio de partícula de la fase dispersa es de 1 nm a 400nm.

25

36.- La emulsión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la fase dispersa comprende el lípido y el inhibidor de la tirosinasa.

37.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde la fase dispersa tiene un ratio inhibidor:lípido de 5:1 a 1:5.

30

38.- La emulsión según la reivindicación anterior, donde la concentración del agente enlazante es preferiblemente inferior a la del tensoactivo.

39.- Un aditivo que comprende la emulsión descrita según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

5 40.- Una composición que comprende la emulsión descrita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 o el aditivo según la reivindicación anterior.

41.- La composición según la reivindicación anterior, donde la composición es farmacéutica.

10 42.- La composición según la reivindicación 40, donde la composición es cosmética.

43.- La composición según la reivindicación 40, donde la composición es alimentaria.

15 44. La composición según la reivindicación 40, donde la composición es veterinaria.

20 45.- La composición según cualquiera de las cuatro reivindicaciones anteriores, en forma de crema, loción, gel, ungüento, pomada, linimento, solución o aerosol.

46.- La composición según reivindicación anterior, en forma de crema o loción.

25 47.- Uso de la emulsión de cualquiera las reivindicaciones 1 a 38, aditivo de la reivindicación 39, o composición según cualquiera de las reivindicaciones 40, 41, 42 ó 43 para la fabricación de un medicamento, preferiblemente para el tratamiento de trastornos de la piel.

30

48.- El uso según la reivindicación anterior para el tratamiento de hiperpigmentación, acné, alopecia, melasma, presbidermia, rosácea o melanoma .

5 49.- Un proceso para la preparación de las emulsiones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

i) disolver el inhibidor de la tirosinasa en el agente enlazador

ii) incorporar el lípido en la mezcla de (i);

10 iii) opcionalmente el agente co-tensoactivo se disuelve en la mezcla obtenida en (ii);

iv) adicionar la mezcla obtenida en la etapa anterior sobre el agente tensoactivo donde el tensoactivo está disuelto o disperso en un disolvente polar o no-polar.

15

50.- El proceso según la reivindicación anterior, donde la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura entre 10°C y 1°C inferior a la temperatura de ebullición del agente enlazador.

20

51.- El proceso según la reivindicación anterior, donde la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura entre 5°C y 1°C inferior a la temperatura de ebullición del agente enlazador.

25

52.- El proceso según la reivindicación anterior, donde el agente enlazador es un alcohol.

53.- El proceso según la reivindicación 49, donde la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura entre 20°C y 1°C superior a la temperatura de fusión del lípido.

30

54.- El proceso según la reivindicación anterior, donde la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura entre 10°C y 1°C superior a la temperatura de fusión del lípido.

5 55.- El proceso según la reivindicación anterior, donde el lípido es un ácido graso saturado o insaturado, con una longitud de cadena carbonada de 6 a 10 átomos de carbono, preferiblemente ácido caproico, ácido caprílico y ácido cáprico y cualquiera de sus mezclas.

10 56.- Una emulsión obtenible por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones de 49 a 55.

FIG. 1

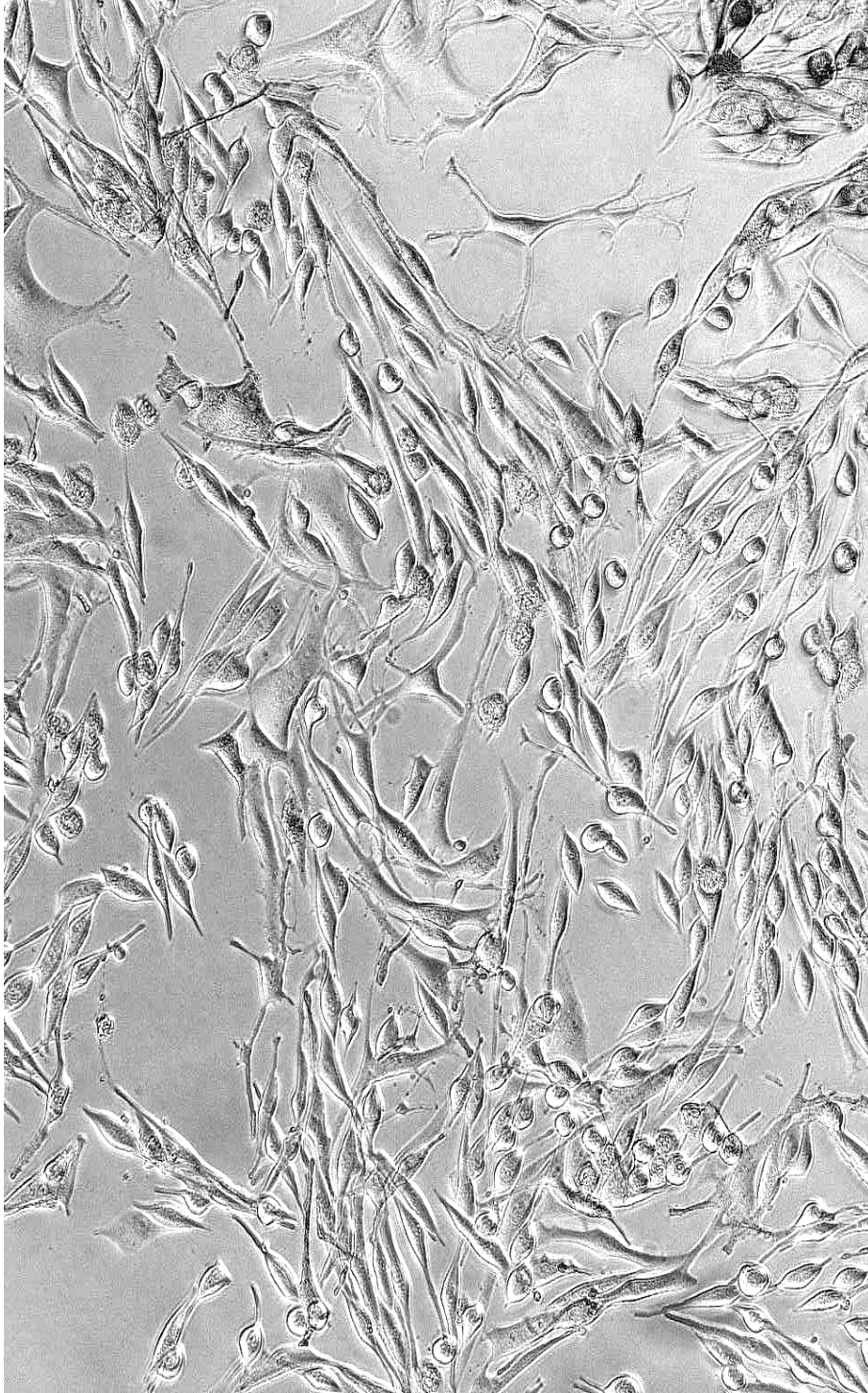


FIG. 2

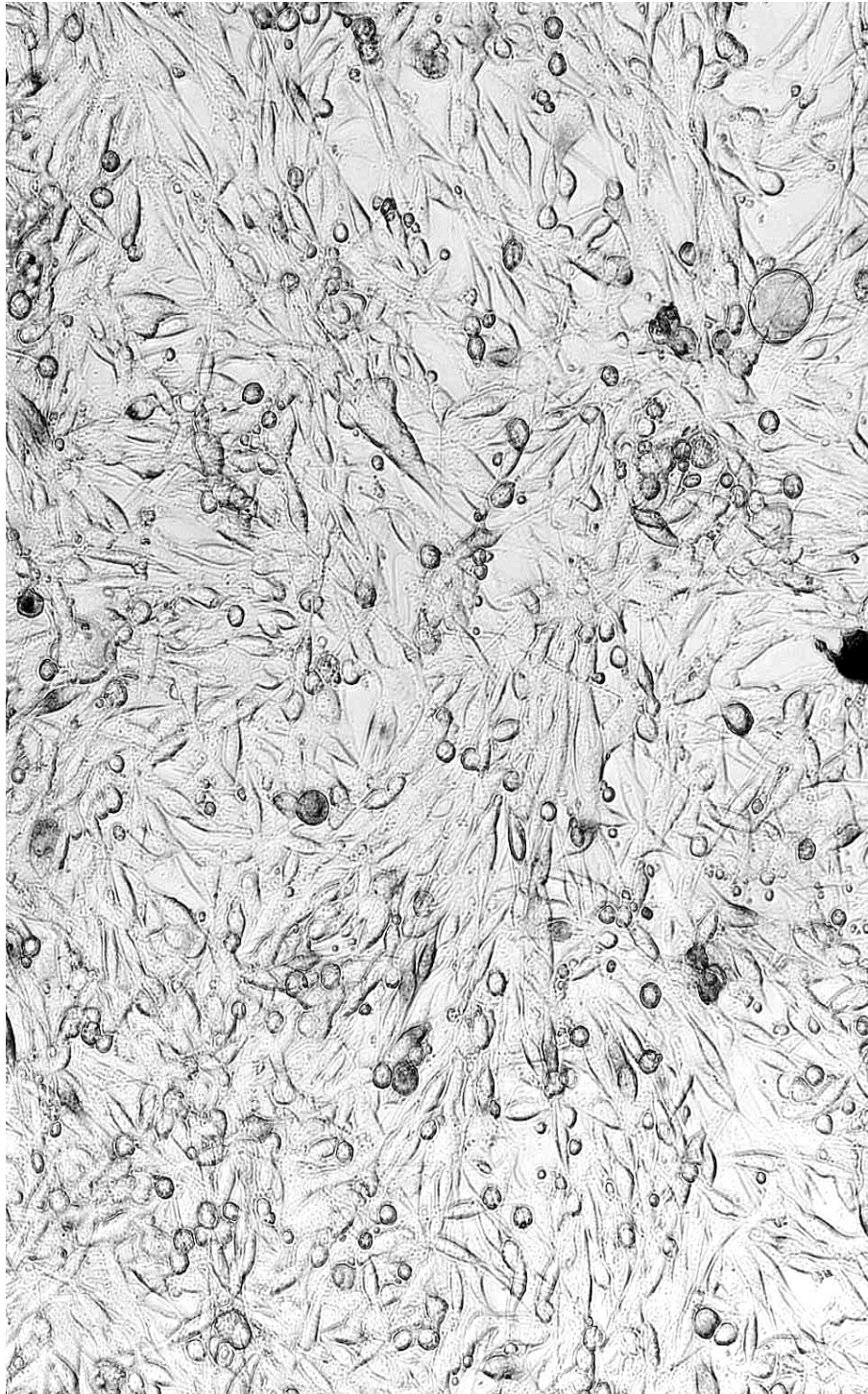


FIG. 3

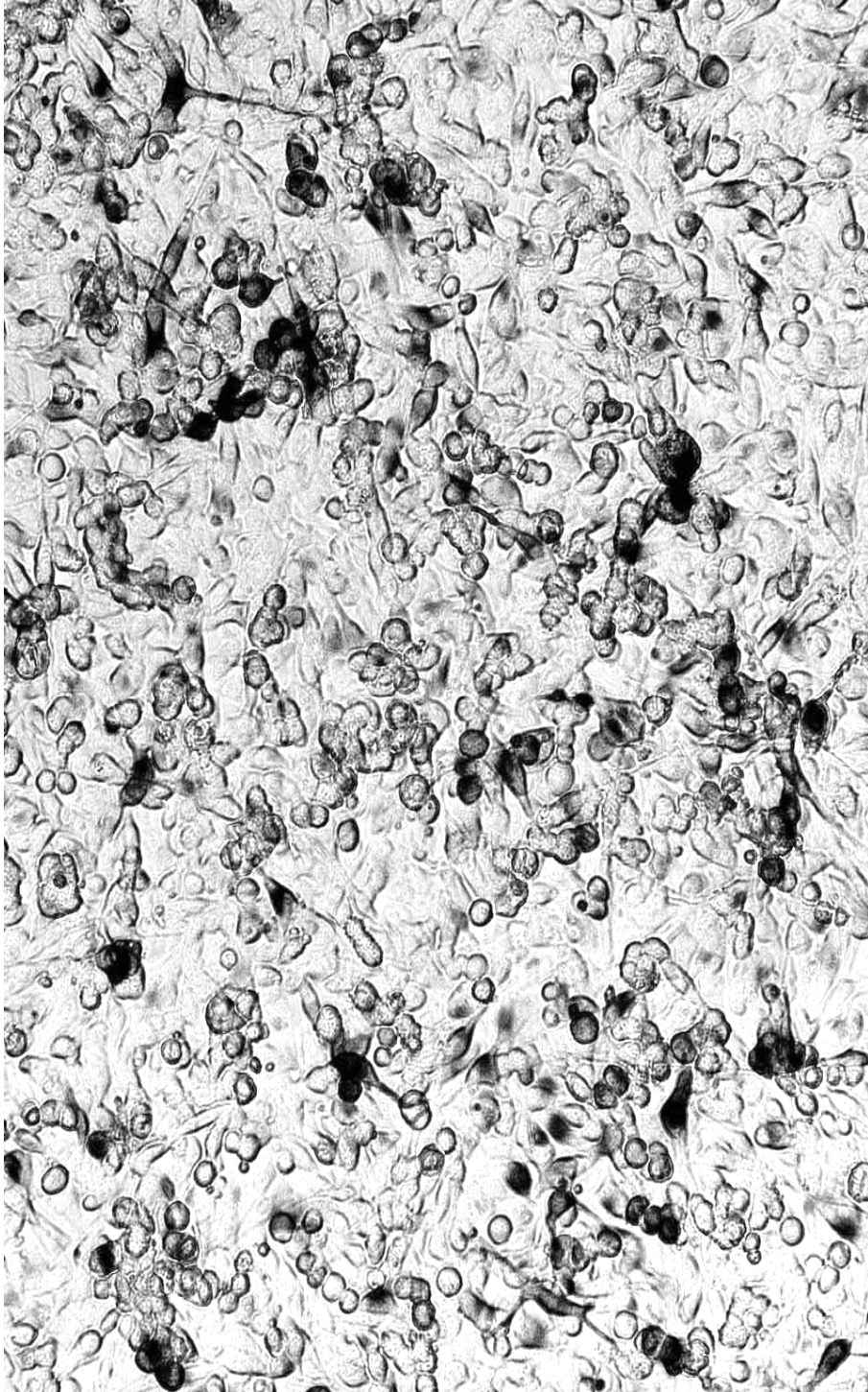


FIG.4

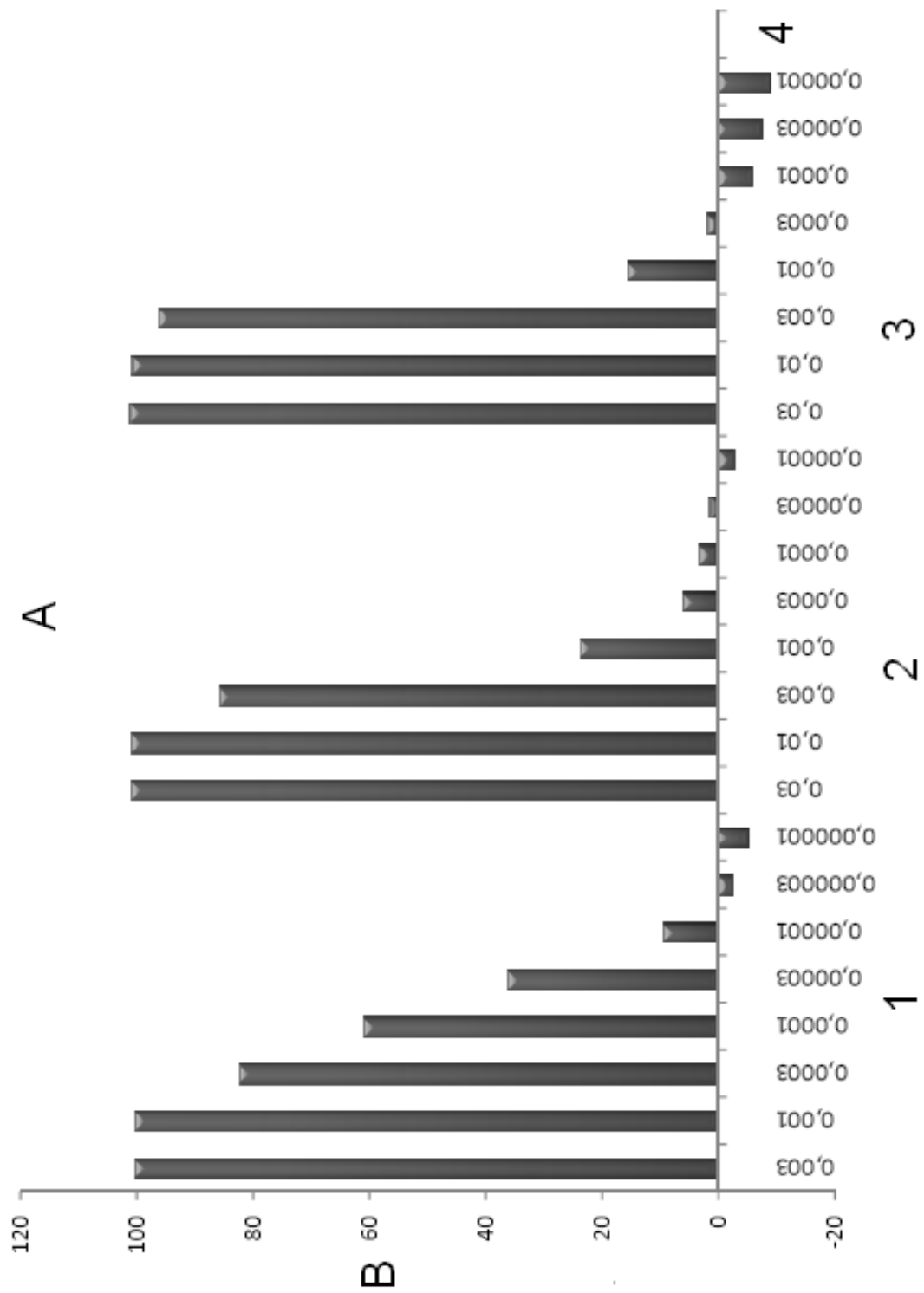
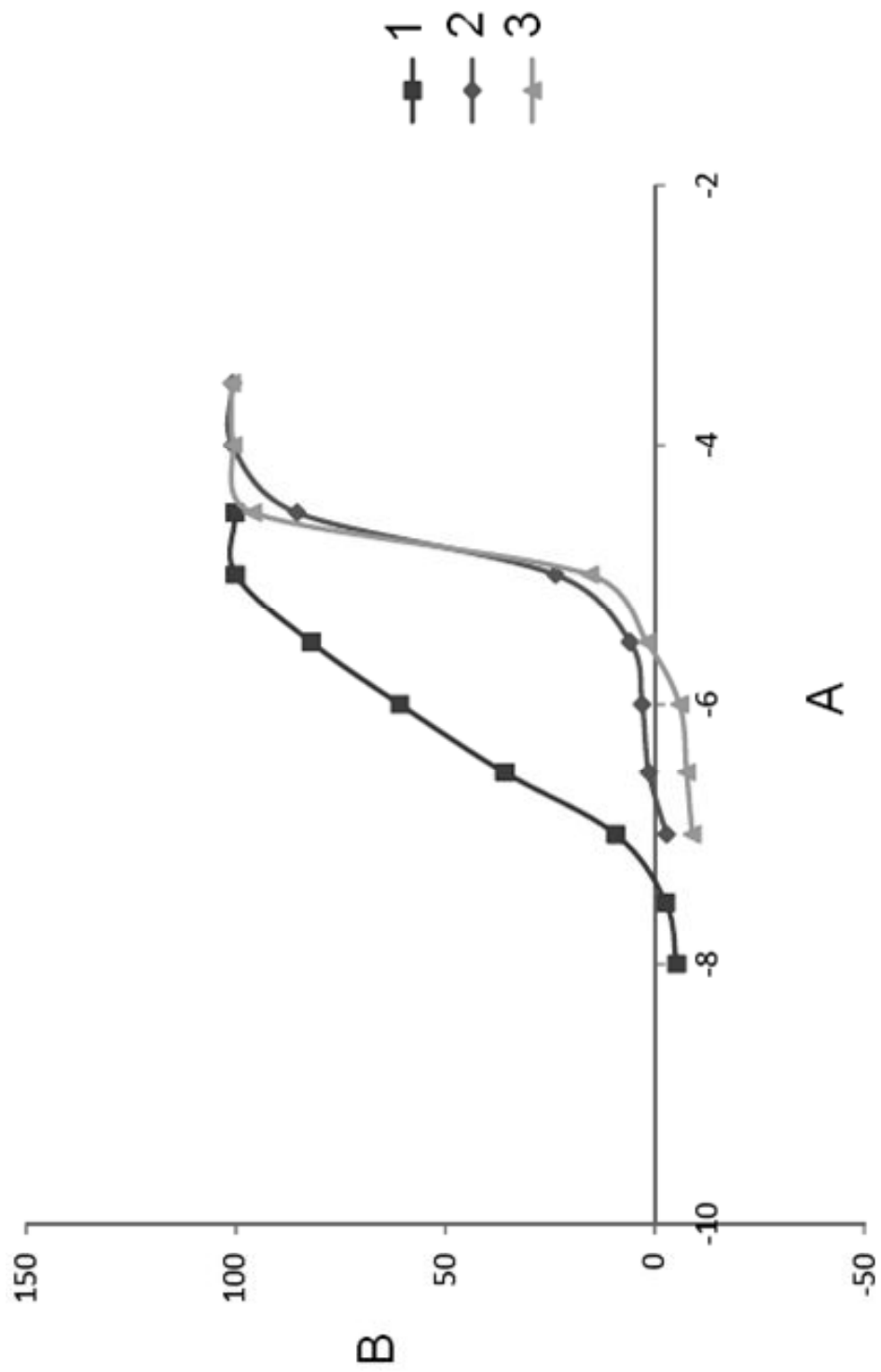


FIG. 5





- ②① N.º solicitud: 201131954
②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.12.2011
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/05** (2006.01)
A61K8/34 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 20090263513 A1 (MARINI, J.) 22.10.2009, ejemplo 1, párrafos 8,39,40,44,48.	1-56
X	JP 2001302506 A (POLA CHEM IND INC et al.) 31.10.2001, (Resumen) World Patent Index [en línea]. Londres (Reino Unido) Thomson Publications, LTD. [recuperado el 02.05.2013] DW200222, N° de acceso 2002-167339.	1-56
A	WO 2011013008 A2 (FOAMIX LTD et al.) 03.02.2011, párrafos 25-28,152,170-174; Tabla 2c.	1-56
A	WO 2007085902 A2 (FOAMIX LTD et al.) 02.08.2007, ejemplo 4; párrafos 18,19,39,41,42,59,117,137.	1-56
A	WO 03075883 A1 (PROCTER & GAMBLE) 18.09.2003, página 3, párrafo 2; página 4, párrafo 1; página 13, párrafo 2; página 28, ejemplo 4b.	1-56
A	WO 0220474 A2 (PFIZER PROD INC et al.) 14.03.2002, página 2, líneas 30-35; página 25; página 33, Tablas 2 y 3	1-56

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
14.05.2013

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/4

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

A61K

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, XPESP, NPL, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.05.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 20, 35, 49-55	SI
	Reivindicaciones 1-19, 21-34, 36-48, 56.	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-56	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.

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	US 20090263513 A1 (MARINI, J.)	22.10.2009
D02	JP 2001302506 A (POLA CHEM IND INC et al.)	31.10.2001
D03	WO 2011013008 A2 (FOAMIX LTD et al.)	03.02.2011

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

La solicitud se refiere a una emulsión que comprende un alquil-resorcinol de formula general I junto a un lípido, un agente enlazador y un tensioactivo no iónico.

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

El documento D01 divulga una composición para el tratamiento de la hiperpigmentación de la piel y desordenes semejantes que comprende entre otros 4-hexilresorcinol (1,0%), triglicérido de ácidos cáprico y caprílico (2,0%), polisorbato 60 (0,5%), propilenglicol (1,0%) y alcohol cetílico (2,0%). Composiciones con el mismo uso pueden ser formuladas con otros disolventes, como etanol e isopropanol o con otros aceites, como pueden ser ácidos grasos. Entre los emolientes que pueden incorporar las composiciones se encuentran polialcoholes como polietilenglicol. Los tensioactivos pueden encontrarse en las composiciones en un porcentaje del 1 al 30%. Las composiciones pueden presentarse en forma de emulsiones de aceite en agua, obteniéndose mediante dispersión de la fase lipídica en un 5-50% en una fase acuosa (Ejemplo 1, párrafos 8, 39, 40, 44 y 48).

La invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1-19, 21-34, 36-48 y 56 de la solicitud se encuentra divulgada en el documento D01, careciendo por tanto de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

El documento D02 divulga emulsiones para el tratamiento de pruritos en la piel como dermatitis alérgica que comprende un alquil-resorcinol (4-butil resorcinol), un lípido (aceite de jojoba), un tensioactivo no iónico (monogliceril estearato), etanol y agua. El contenido de alquil-resorcinol en las composiciones es de 0,01-5%. Dicho documento recoge una composición preparada mediante mezcla de una solución formada por 4-butil-resorcinol (0,3%), agua (40%), etanol (3%), un copolímero de ácido acrílico (0,2%), butanodiol (7%) y goma xantana (0,1%) con una mezcla que contiene agua (31%) e hidróxido potásico (0,6%) y posterior adición sobre la mezcla anterior de una mezcla de aceite de jojoba (6%), vaselina (1,5%), monogliceril estearato (0,1%), escualeno (6), cetanol (1,5%) y un ester del ácido graso de azúcar cane, emulsionando según de adición (Resumen) (0,1%).

La invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1-3, 5-7, 10, 12-18, 21, 23, 27, 29-34, 39-47 y 56 de la solicitud se encuentra recogida en el documento D02, en consecuencia carece de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

Actividad Inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986).

En relación a las reivindicaciones dependientes 20 y 35, referentes al uso en las composiciones de Polisorbato 20 como tensioactivo y a un determinado tamaño de partícula de la fase dispersa, se considera que no aportan características técnicas que en combinación con la reivindicación 1 de la que dependen le aporten actividad inventiva, ya que constituyen simples alternativas ampliamente utilizadas en composiciones cosméticas que entrarían dentro de la práctica habitual del experto en la materia dentro del campo al que pertenece la invención.

Por lo tanto, la invención definida en la reivindicación 20 y 35, carece de actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986).

En relación a las reivindicaciones 49-55, en ausencia de un efecto técnico asociado al procedimiento de preparación definido en dichas reivindicaciones para la obtención de composiciones de alquil-resorcinol se considera que aunque se puede reconocer novedad no así actividad inventiva, ya que es ampliamente conocida dentro del campo de las composiciones cosméticas la preparación de emulsiones de aceite en agua mediante la adición de una fase oleosa que contiene un principio activo sobre una fase acuosa en presencia de tensioactivos (ver por ejemplo documento D02, párrafo 39; documento D03, párrafos 25-28, 152, 170-174, Tabla 2c).

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 49-55 carece de actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986).