

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 506**

21 Número de solicitud: 201132087

51 Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.12.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

11.07.2013

71 Solicitantes:

LABORATORIOS VIÑAS S.A. (100.0%)

Provença 386

08025 Barcelona ES

72 Inventor/es:

BUXADÉ VIÑAS, Antonio;

CONCHILLO TERUEL, Antonio;

CÁNOVAS UBERA, Miguel y

ZAMORANO RODRÍGUEZ, Sara

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

54 Título: **Composición dermatológica para el tratamiento tópico de la rosácea y procedimiento y uso correspondientes**

57 Resumen:

Composición dermatológica para el tratamiento tópico de la rosácea y procedimiento y uso correspondientes. Composición dermatológica, cosmética o terapéutica, para el tratamiento del rubor facial y de las telangiectasias manifestadas en la enfermedad de la rosácea, que comprende ruscogenina y glicirretinato de estearilo. Se prepara con las etapas siguientes:

[a] Preparar una fase acuosa.

[b] Preparar una fase grasa conteniendo la ruscogenina y el glicirretinato de estearilo.

[c] Emulsionar las fases acuosa y grasa.

[d] Incorporar otros componentes secundarios.

La composición puede ser usada como preparado dermatológico cosmético para el tratamiento del rubor facial y de las telangiectasias manifestadas en la enfermedad de la rosácea.

ES 2 412 506 A1

**COMPOSICIÓN DERMATOLÓGICA
PARA EL TRATAMIENTO TÓPICO DE LA ROSÁCEA Y
PROCEDIMIENTO Y USO CORRESPONDIENTES**

5

DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

10 La invención tiene por objeto una composición dermatológica, cosmética o terapéutica, a base de ruscogenina y glicirretinato de estearilo para el tratamiento tópico de la rosácea.

La presente invención se refiere asimismo, al procedimiento de obtención de
15 dicha composición.

Antecedentes

20 La rosácea es una enfermedad inflamatoria común y crónica con una alta incidencia que se manifiesta fundamentalmente en la piel facial, afectando a los vasos sanguíneos y a los folículos y glándulas sebáceas.

La sintomatología más característica de la rosácea es la presencia de
25 eritemas localizados en la parte central de la cara: mejillas, nariz o frente, aunque también se presenta con menos frecuencia en el cuello y en el pecho. Con el tiempo puede aparecer telangiectasia (pequeños vasos sanguíneos rojos visibles), pápulas y pústulas, ardor, prurito, y problemas oculares como la inflamación y el enrojecimiento los ojos. En casos extremos
30 puede incluso darse el llamado rinofima (nariz muy roja, agrandada y con

aspecto bulboso). Esta patología está asociada con una serie de causas y factores etiopatológicos poco conocidos que dan lugar a diferentes formas o subtipos de rosácea: Subtipo I o rosácea eritematotelangiectásica; Subtipo II o rosácea papulopustular; Subtipo III o rosácea fimatosa (engrosamiento de la piel); y Subtipo IV o rosácea ocular. Entre los factores que pueden actuar como desencadenantes se encuentran infecciones bacterianas, alteraciones vasomotoras y sudomotoras, anomalías en las unidades sebáceas, enfermedades gastrointestinales, ansiedad, estrés, determinadas comidas y bebidas, exposición solar, etc.

10

Actualmente no se conocen terapias específicas, si bien ciertas recomendaciones disminuyen considerablemente los síntomas, como evitar la exposición al sol, usar protectores solares, evitar situaciones estresantes, esfuerzos exagerados, comidas condimentadas, exceso de bebidas alcohólicas o calientes, etc. El tratamiento, además de evitar los factores mencionados que pueden disparar los brotes, y dependiendo del tipo o subclase de rosácea y de la gravedad con que se manifieste, incluye la administración de antibióticos tópicos (metronidazol, clindamicina, eritromicina y otros) u orales (eritromicina, minociclina, doxiciclina, tetraciclina), antiinflamatorios (corticoides, ketoprofeno, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, etc.) y productos con características dermatológicas tópicas específicas (ácido azelaico, peróxido de benzoilo, ácido glicólico, isotretinoína, etc.), así como una gran variedad de aplicaciones basadas en fitoterapia y en suplementos dietéticos. También hoy es frecuente recurrir a tratamientos destructivos de los vasos sanguíneos visibles mediante electrocirugía, láser vascular y dermoabrasión.

25

Sin embargo, a pesar de la diversidad de tratamientos, la rosácea presenta una difícil cura y los resultados, fundamentalmente, se manifiestan en la disminución de los síntomas y signos de la enfermedad, siendo de interés

30

especial el tratamiento en los brotes agudos con el fin de controlar las erupciones cutáneas.

5 Recientemente, se ha planteado la posibilidad de que problemas en la regulación del sistema inmune innato puedan estar implicados en la base de la enfermedad. Así, Yamasaki et. al. (*J. Dermatol. Sci.* 2009; 55 (2): 77) concluyen que el descubrimiento del papel de la catelicidina en la manifestación de la rosácea crea nuevas cuestiones sobre el origen de esta enfermedad y ponen de manifiesto la patología molecular de la rosácea.

10

La catelicidina, sintetizada en diferentes tipos de células, forma parte de un grupo de moléculas englobadas bajo el nombre de "alarminas", las cuales, además de efecto antimicrobiano, tienen la capacidad de inducir una respuesta en el tejido, promoviendo la inflamación, la quimiotaxis, la angiogénesis y la expresión de diferentes componentes de la matriz extracelular. El hecho de que muchos de estos efectos se observen durante la rosácea, refuerza la idea de que la sobreexpresión de catelicidina puede estar implicada en los estadios iniciales de la patología. Yamasi et. al, (*Nat. Med.* 2007: 13 (8): 975) describen que individuos con rosácea expresan niveles anormalmente altos de catelicidina en la piel facial, confirmando el papel de la catelicidina en las respuestas inflamatorias de la piel y sugiriendo una explicación para la patogénesis de la rosácea basada en que algunas formas de péptidos de catelicidina muestran capacidad vasoactiva y pro-inflamatoria. Concluyen, finalmente, que todo ello puede facilitar el progreso para la diagnosis y tratamiento de la rosácea.

25

Por otra parte, la expresión de catelicidina es inducida por un variado espectro de estímulos moleculares en queratinocitos, entre los que destaca la vitamina D (Segaert, *J. Invest. Dermatol.* 2008, 128 (4): 773), lo que les ha llevado a exponer la implicación potencial de la vitamina D en la inducción de

30

brotos de rosácea causados por la exposición a luz UV y a especular sobre si la síntesis de vitamina D catalizada por la luz induciría una elevación excesiva de los niveles de catelicidina.

5 Se plantea así, actualmente, la posibilidad de que moléculas que regulen la síntesis de catelicidina puedan intervenir en la evolución de la rosácea convirtiéndose este mecanismo en un objetivo terapéutico en el tratamiento de la rosácea. Así, en la patente WO 2007/076162 se describe el uso de péptidos derivados de catelicidina con amplio espectro de actividad antimicrobiana; en WO 2005/040201 se presentan péptidos derivados de catelicidina útiles como agentes antimicrobianos, antiinflamatorios y antivirales y, entre otros, se expone un método para tratar la dermatitis atópica; en US 2009/0318534 se describen métodos y composiciones para tratar enfermedades de la piel y, más específicamente, para tratar la rosácea y el acné mediante la administración de un inhibidor de catelicidina a base de catelicidine “antisense” o molécula ribozima, un antagonista de vitamina D3 y/o un inhibidor de proteasa.

20 **Compendio de la invención**

La cantidad y variedad de principios activos mencionados en el estado de la técnica, a los que hay que añadir una gran diversidad de aplicaciones basadas en fitoterapia y suplementos dietéticos, así como la aplicación más actual de tratamientos quirúrgicos y los recientes avances en los posibles mecanismos implicados en las manifestaciones faciales de la rosácea, como es el caso de la catelicidina, pone de manifiesto que la investigación y desarrollo relativo a formulaciones cosméticas y farmacéuticas relacionadas con el tratamiento de la rosácea ha sido y sigue siendo intenso. Por consiguiente, es un campo importante, vivo y abierto a nuevas formulaciones

y tratamientos que aporten ventajas sobre las ya conocidas y aceleren el proceso de cura o la sintomatología; o bien, que faciliten su aplicación.

5 En base a la relación establecida entre la sobreexpresión de la catelicidina y el padecimiento de la rosácea, los inventores han desarrollado estudios para descubrir sustancias que pudieran estar implicadas en estos mecanismos y, por extensión, si la actividad sobre la rosácea estaría relacionada con la inhibición de la sobreexpresión del mRNA relacionado con la síntesis de catelicidina.

10

En los ensayos a partir de una selección de sustancias utilizadas en preparados dermatológicos que se aplican en manifestaciones cutáneas de las pieles sensibles, los inventores han descubierto que, sorprendentemente, entre las diversas sustancias seleccionadas y sometidas al estudio, la ruscogenina y el glicirretinato de estearilo han mostrado un efecto inhibidor sobre la expresión de catelicidina inducida por la Vitamina D, concretamente por la 1-alfa,25-dihidroxitamina D3.

15

Así, por ejemplo, en células humanas tipo THP-1 se ha observado un efecto inhibidor para la ruscogenina que va, dependiendo de la concentración ensayada, desde el 39,4% hasta 66,6% respecto al valor obtenido bajo inducción por Vitamina D considerado del 100%; y un efecto inhibidor para el glicirretinato de estearilo que va, dependiendo de la concentración ensayada, desde el 28,7% hasta 51,9% respecto al valor obtenido bajo inducción por Vitamina D considerado del 100%

20

25

Por consiguiente, la actividad terapéutica de ambas sustancias en la rosácea podría tener su base en la actividad inhibidora sobre la síntesis de la catelicidina, sustancia que se sobreexpresa en la rosácea.

30

A la luz de los resultados, la invención presenta una combinación mutua de ambas sustancias como componentes activos inhibidores de la sobreexpresión de la catelicidina, en una composición dermatológica, cosmética o terapéutica, para el tratamiento tópico de la rosácea.

5

De acuerdo con la presente invención, ambas sustancias activas: ruscogenina y glicirretinato de estearilo, se combinan, en cantidades efectivas, a fin de desarrollar ventajosamente una acción reductora del rubor facial y de las telangiectasias que se manifiestan en la rosácea a través de la acción antiinflamatoria rápida de glicerretinado de estearilo y de la acción antiinflamatoria a medio plazo de la ruscogenina por los efectos inhibitorios de la catelicidina epidérmica.

Un objetivo de la presente invención es una composición que contiene combinados, como principios activos, ruscogenina y glicirretinato de estearilo, ambos inhibidores de la sobreexpresión de catelicidina.

Otro objetivo de la presente invención es una composición dermatológica, cosmética o terapéutica, que contiene combinados ruscogenina y glicirretinato de estearilo, ambos inhibidores de la sobreexpresión de catalicidina, útil en el tratamiento de la rosácea por una acción reductora del rubor facial y de las telangiectasias.

La presente invención se refiere asimismo, al procedimiento de preparación de una composición de acuerdo con la invención, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

[a] Preparar una fase acuosa.

[b] Preparar una fase grasa conteniendo la ruscogenina y el glicirretinato de estearilo.

30

[c] Emulsionar las fases acuosa y grasa.

[d] Incorporar otros componentes secundarios, usualmente minoritarios.

5 En las reivindicaciones dependientes correspondientes se indican diversas variantes y alternativas preferentes del procedimiento de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de la Invención

10

De acuerdo con la presente invención, las sustancias activas: ruscogenina y glicirretinato de estearilo, se combinan, en cantidades efectivas, en un sistema portador (vehículo), a fin de desarrollar ventajosamente una acción reductora del rubor facial y de las telangiectasias que se manifiestan en la
15 rosácea.

La composición, según la invención, puede ser formulada bajo diversas formas conocidas en el arte de la formulación galénica cosmética, o farmacéutica, tales como emulsiones, suspensiones y dispersiones en forma
20 de cremas, geles, leches o lociones de diversa consistencia. Se prefiere una formulación con características de emulsión fluida de fase externa acuosa (O/W) en la que el contenido en agua puede estar comprendido entre el 60% y el 85% peso/peso.

25 El sistema portador en el que se combinan los principios activos puede estar compuesto de varios agentes y excipientes, tales como humectantes, emolientes, espesantes, estabilizantes, suspensores, conservantes, antioxidantes, secuestrantes, correctores de color, perfumes, y otros componentes de uso habitual en este tipo de formulaciones, todos ellos

seleccionados entre los que son dermatológicamente aceptables en las pieles sensibles.

5 La ruscogenina utilizada es preferentemente una ruscogenina pura, no extracto, con un contenido en ruscogeninas mayor del 90%, a una concentración entre el 0,1% y el 2,5%, preferentemente entre el 0,2% y 1,2%.

10 El glicirretinato de estearilo es preferentemente un glicirretinato puro, con una riqueza mayor del 90%, a una concentración entre el 0,1% y el 2,5%, preferentemente entre el 0,2% y 1,2%.

15 En la composición objeto de la invención la ruscogenina y el glicirrenato de estearilo pueden formularse en una relación 1 a 2 ó 2 a 1, respectivamente; se prefiere una relación 1 a 1,5 ó 1,5 a 1 y, más preferiblemente 1 a 1.

Entre los excipientes formadores del sistema portador son seleccionados los siguientes:

20 Como humectantes, se utilizan ventajosamente los derivados glicólicos y, entre ellos, son preferidos el propilenglicol, el butilenglicol o la glicerina. Pueden estar presentes a una concentración entre el 0,5% y el 5% peso/peso.

25 Como emulsionantes se utilizan ventajosamente alcoholes grasos saturados de cadena larga, como los alcoholes cetílico, estearílico, cetearílico, etc., o los ésteres de glicerina, polietilenglicol o de ácido láctico de ácidos grasos saturados también de cadena larga, preferentemente los palmíticos y los estearílicos y mezclas de éstos. También son útiles las sales y los ésteres
30 de trietanolamina de ácidos grasos saturados de cadena larga. Estos

emulsionantes pueden utilizarse individualmente o combinados, o bien pueden utilizarse sistemas emulsionantes comerciales basados en dichos productos.

- 5 La concentración útil de los compuestos emulsionantes está preferentemente comprendida entre el 0,5% y el 15% peso/peso. Tanto si son utilizados individualmente como combinados, la concentración total estará comprendida entre las concentraciones límite indicadas.
- 10 Como emolientes, son utilizados ventajosamente diversos tipos en función de la fase del proceso que se formula. Son preferidos para la fase grasa los monoésteres y diésteres de glicoles de bajo peso molecular y los ésteres de alcoholes de bajo peso molecular, ambos de ácidos grasos saturados de cadena media y larga, como por ejemplo: dicaprilato, dicaprato, dilaurato, 15 dipalmitato, dimiristato de etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, neopentilglicol, etc.; caprilato, caprato, laurato, palmitato, miristato de etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.

Las sustancias emolientes mencionadas pueden estar presentes en una 20 concentración comprendida entre el 1% y el 25% peso/peso; preferiblemente inferior al 15% peso/peso.

Opcionalmente pueden también incorporarse a las distintas fases emolientes de tipo derivados de silicona, preferentemente ciclosiliconas (ciclopenta- o 25 cilclohexasilosanos) solas o combinadas con dimeticona o dimeticonol, a una concentración que va desde el 1% hasta el 15% peso/peso.

Entre los agentes suspensores y gelificantes son preferidos los que pertenecen al grupo de los polisacáridos, preferentemente los derivados de 30 celulosa o los obtenidos mediante procesos de fermentación (de origen

biotecnológico), como la goma de esclerocio (sclerotium gum) o la goma xantana (xanthan gum). El contenido de estos agentes puede variar entre el 0,1% y el 10% peso/peso, preferiblemente inferior al 5% peso/peso.

- 5 Como agentes estabilizante son preferidos la poliacrilamida o los derivados de poliacrilamida con un peso molecular superior a 30.000 y menos de 1.000.000, solos, o combinados con sustancias emolientes tipo hidrocarburos parafínicos, isoparafínicos, vaselinas o cerasinas, entre los que se prefieren los hidrocarburos isoparafínicos C12-C20, y también
10 combinados con emulsionantes tipo surfactante no iónico, de preferencia ésteres de ácidos grasos polioxietilenados y éteres de alcoholes grasos polioxietilenados, y más preferentemente los polisorbatos y el alcohol láurico oxietilenado de diversos grados de oxietilación, respectivamente. Cuando el agente estabilizante no es sólo poliacrilamida, puede ser preparado a
15 partir de los componentes mencionados antes de su incorporación. También pueden utilizarse preparados comerciales que contengan dichos componentes en las proporciones adecuadas.

El agente estabilizante puede incorporarse en cantidades entre el 0,1% y el
20 5% en peso. Cuando se utiliza una combinación de los componentes anteriormente mencionados, la suma de las concentraciones individuales se mantendrán también dentro de los límites 0,1%-5%. El contenido en poliacrilamida o derivados de poliacrilamida puede variar entre el 30% y el 50% peso/peso de la cantidad total de agente estabilizante; el contenido en
25 hidrocarburo podrá variar entre el 5% y el 25% en peso de la cantidad total de agente estabilizante; y el contenido en surfactante no iónico se mantendrá entre el 1% y el 15% en peso de la cantidad total de agente estabilizante.

La incorporación de otros componentes secundarios (que, en general, son preferentemente minoritarios) tales como, conservantes, antioxidantes, secuestrantes, correctores de color, perfumes, y otros componentes de uso habitual en este tipo de formulaciones, todos ellos seleccionados entre los que son dermatológicamente aceptables en pieles sensibles, puede hacerse en la diversas fases del proceso de obtención de la composición. Entre los conservantes preferidos se encuentran los parabenos y los derivados diazolidiniluréicos, solos o combinados, a una concentración total máxima del 1%, aunque limitada en los componentes individuales a los límites establecidos por la legislación. Entre los antioxidantes son preferidos el tocoferol y sus derivados acetato y succinato, a una concentración inferior al 1%. Entre los secuestrantes son preferidos las sales del ácido etilendiamintetraacético (EDTA) y los derivados del ácido fítico a concentraciones inferiores al 0,25%. Entre los correctores de color se incluyen los colorantes y pigmentos de uso habitual en cosmética a unas concentraciones variables en función de la disimulación estética que se pretenda de las manifestaciones faciales de la rosácea, como el enrojecimiento facial y de las telangiectasas.

La presente invención también se refiere al proceso de preparación de la composición, caracterizado por la emulsificación de dos fases previamente preparadas: una fase acuosa y otra fase grasa que contiene los principios activos, mediante la intervención de un agente estabilizante y la incorporación de componentes secundarios.

La fase acuosa se prepara ventajosamente mezclando con agitación intensa en agua un agente suspensor estabilizante de tipo polisacárido con un humectante glicólico y, opcionalmente un agente estabilizante, a temperaturas comprendidas entre 60 °C y 90 °C, dependiendo de los componentes mencionados seleccionados.

La fase grasa se prepara ventajosamente mezclando con agitación intensa los principios activos ruscogenina y glicirretinato de estearilo con una base emulsionante o un sistema emulsionante y uno o varios emolientes y, 5 opcionalmente un agente estabilizante. La temperatura de preparación estará comprendida entre 60 °C y 90 °C, dependiendo de los componentes mencionados seleccionados.

El tiempo de preparación y estabilización de cada fase depende de los 10 componentes seleccionados y de la temperatura de trabajo; preferentemente no será superior a 2 horas.

El agente estabilizante puede incorporarse a cualquiera de las fases, a 15 ambas fases, o en la etapa de emulsificación.

La etapa de emulsificación se lleva a cabo ventajosamente mediante la 20 mezcla con agitación intensa de la fase acuosa y de la fase grasa cuando éstas contienen ya el agente estabilizante, o bien mediante la mezcla previa con agitación intensa de la fase acuosa y de la fase grasa y cuando la mezcla de ambas fases es homogénea, mientras se mantiene la agitación 25 intensa, se procede a la incorporación del agente estabilizante. Los tiempos de mezcla de fases, sin o con incorporación final del agente estabilizante son preferentemente inferiores a 45 minutos. El tiempo de estabilización de la emulsión final es preferentemente inferior a 30 minutos. La temperatura del proceso de emulsificación se mantendrá preferentemente entre 60 °C y 90 °C, dependiendo de los componentes seleccionados.

La incorporación de componentes secundarios, como conservantes, 30 antioxidantes, secuestrantes, correctores de color, perfumes, y otros componentes puede hacerse directamente o en un solvente adecuado,

preferiblemente agua, y tras la etapa de emulsificación, o en las mismas fases acuosa y grasa, o en las mismas fases acuosa y grasa y tras la etapa de emulsificación, dependiendo de los componentes seleccionados. La temperatura de incorporación de estos componentes es la de las mismas
5 fases cuando son adicionados a éstas, o entre 30 °C y 50 °C cuando son adicionados tras la etapa de emulsificación.

Opcionalmente puede aportarse también, tras la etapa de emulsificación, algún agente complementario emulsionante, emoliente, espesante o un
10 corrector de pH, con el fin de ajustar parámetros fisicoquímicos finales como el pH, la viscosidad, la densidad, el aspecto, etc.

Preferentemente la viscosidad final de la composición estará comprendida entre 3.000 y 10.000 centipoises.

15

El pH final de la composición está preferentemente comprendido entre 5,5 y 7,0.

La densidad final de la composición está preferentemente comprendida entre
20 0,9 y 1,1 g/ml.

Ejemplos

25 A continuación se muestran distintas fórmulas a modo de ejemplos de la composición objeto de la invención, sin que se consideren limitantes de ésta.

Ejemplo nº 1

	<i>Fase acuosa</i>	<i>% peso/peso</i>
	Agua purificada	75,0
5	EDTA sódico	0,05
	Metilcelulosa	1,3
	Glicerina	3,0
	<i>Fase grasa</i>	
10	Glicirretinato de estearilo	0,5
	Estearato de glicerol	5,0
	Alcohol cetearílico	1,0
	Ruscogenina	0,5
	Miristato de isopropilo	3,2
15	Acetato de tocoferol	0,35
	Ciclohexasiloxano	1,0
	PEG/PPG-20/15 dimeticona	1,0
	<i>Emulsificación</i>	
20	Poliacrilamida	1,2
	Heptaetilenglicol lauril éter	0,2
	<i>Otros</i>	
	Pigmentante	0,6
25	Propilparabeno	0,1
	Metilparabeno	0,2
	Color 19140, 47005	0,006
	Perfume	0,500
	Agua purificada	c.s.p. 100%

Ejemplo nº 2

	<i>Fase acuosa</i>	<i>% peso/peso</i>
	Agua purificada	70,0
5	Diazolidinilurea	0,4
	Fitato sódico	0,1
	Goma xantana	0,5
	Propilenglicol	6,0
10	<i>Fase grasa</i>	
	Glicirretinato de estearilo	0.5
	Estearato de glicerilo	3,0
	Alcohol cetílico	3,0
	Ruscogenina	0.5
15	Poliacrilamida	0,35
	Isoparafina C13-C16	0,1
	Dicaprato/dicaprilato de neopentilenglicol	7,5
	Acetato de tocoferol	0,35
20	<i>Otros</i>	
	Pigmento	1,0
	PEG/PPG-20/15 dimeticona	0,4
	Color 61570	0,003
	Perfume	0,5
25	Agua purificada	c.s.p. 100%

Ejemplo nº 3

	<i>Fase acuosa</i>	<i>% peso/peso</i>
	Agua purificada	72,0
5	Colorante CI 19140, 42090	0,005
	Metilparabeno	0,2
	Fitato sódico 50%	0,1
	Goma de esclerocio	0,5
	Propilenglicol	3,0
10		
	<i>Fase grasa</i>	
	Glicirretinato de estearilo	0,5
	Estearato de glicerina	2,5
	Estearoil lactato sódico	0,5
15	Alcohol cetearílico	1,0
	Ruscogenina	0,5
	Dicaprato/dicaprilato de butilenglicol	5,0
	Propilparabeno	0,1
	Tocoferol 50%	0,4
20		
	<i>Emulsificación</i>	
	Poliacrilamida	0,25
	Isoparafina	0,10
	Pentaetilenglicol lauril éter	0,04
25		
	<i>Otros</i>	
	Pigmentante	1,0
	Dimeticonol	0,5
	Ciclopentasiloxano	4,5
30	Diazolidinilurea	0,3

Perfume	0,5
Agua purificada	c.s.p. 100%

5 La eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad de la invención ha sido valorada clínicamente en 69 sujetos con una edad media de 47 años (78% mujeres) con eritema facial (enrojecimiento, cuperosis) transitorio (el preparado se aplicó inmediatamente antes ó después del enrojecimiento) o con eritema facial permanente (aplicado 2 veces al día, mañana y noche). La duración media del tratamiento fue de 33 días.

10

La localización predominante del enrojecimiento fue en mejillas (46%), mentón (19%), nariz (19%) y frente 15%) aunque la mayoría presentaban una combinación de las anteriores. También estaban presentes telangiectasias (72%) y lesiones inflamatorias (26%).

15

El tratamiento con el preparado de la invención redujo el enrojecimiento desde una intensidad media inicial de 3,5 (sobre una escala de 0 a 5) a 1,1 y a 0,7 en el enrojecimiento permanente y en el transitorio respectivamente. La mayor parte de los sujetos con cuperosis transitoria mejoró en menos de 1 hora, mientras que la permanente mejora de forma relevante por lo general a partir de las 24 horas (1 día) de tratamiento.

20

Como preventivo de nuevos eritemas transitorios el 57% lo consideró como bueno y el 32% como moderadamente bueno.

25

Los dermatólogos investigadores refirieron una buena respuesta general, incluyendo las lesiones inflamatorias y telangiectasias en el 97% de los casos (58% excelente, 39% mejoría).

La tolerancia del preparado ha sido buena en el 93% de los sujetos y el 85% consideró excelente la facilidad de aplicación del preparado.

REIVINDICACIONES

1 - Composición dermatológica, cosmética o terapéutica, para el tratamiento del rubor facial y de las telangiectasias manifestadas en la enfermedad de la rosácea, caracterizada porque comprende ruscogenina y glicirretinato de estearilo.

2 - Composición dermatológica según la reivindicación 1, caracterizada porque que comprende ruscogenina y glicirretinato de estearilo en las siguientes cantidades en peso respecto a la totalidad de los componentes de la composición:

- Ruscogenina: 0,1% al 2,5%
- Glicirretinato de estearilo: 0,1% al 2,5%

15

3 - Composición dermatológica según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque la relación entre ruscogenina y glicirretinato de estearilo puede variar en una proporción entre 1 a 2 y 2 a 1, respectivamente, preferentemente entre una proporción 1 a 1,5 y 1,5 a 1 y, más preferiblemente la relación está en 1 a 1.

4 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende una fase acuosa y una fase grasa que contiene la ruscogenina y el glicirretinato de estearilo.

25

5 - Composición dermatológica según la reivindicación 4, caracterizada porque la fase acuosa comprende al menos un agente suspensor del grupo de los polisacáridos, preferentemente los derivados de celulosa o los obtenidos mediante procesos de fermentación, y muy preferentemente son la goma de esclerocio o la goma xantana.

30

6 - Composición dermatológica según la reivindicación 5, caracterizada porque el contenido de dichos agentes suspensores varia entre el 0,1% y el 10% peso/peso, y preferiblemente es inferior al 5% peso/peso.

5

7 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada porque la fase acuosa comprende por lo menos un humectante que es un derivado glicólico y, preferentemente es propilenglicol, butilenglicol o glicerina.

10

8 - Composición dermatológica según la reivindicación 7, caracterizada porque el contenido en humectantes puede variar entre el 0,5% y el 5% peso/peso.

15

9 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizada porque la fase grasa comprende por lo menos un emulsionante que es un alcohol graso saturado de cadena larga, preferentemente del grupo formado por alcohol cetílico, estearílico, y cetearílico, o ésteres de glicerina, de polietilenglicol o de ácido láctico de ácidos grasos saturados de cadena larga, preferentemente del grupo formado por ácido palmítico, ácido estearílico y mezclas de éstos, o sales y ésteres de trietanolamina de ácidos grasos de cadena larga.

20

10 - Composición dermatológica según la reivindicación 9, caracterizada porque la concentración de los emulsionantes está comprendida entre el 0,5% y el 15% peso/peso.

25

11 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, caracterizada porque la fase grasa comprende una sustancia emoliente del grupo formado por monoéster y diéster de glicol de bajo peso molecular y

30

éster de alcohol de bajo peso molecular, ambos de ácidos grasos saturados de cadena media y larga, preferentemente del grupo formado por dicaprilato, dicaprato, dilaurato, dipalmitato, dimiristato de etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol o neopentilglicol, caprilato, caprato, laurato, palmitato, y miristato de etilo, propilo, isopropilo, o butilo.

12 - Composición dermatológica según la reivindicación 11, caracterizada porque la sustancia emoliente está presente en una concentración comprendida entre el 1% y el 25% peso/peso; preferiblemente inferior al 15% peso/peso.

13 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, caracterizada porque comprende un emoliente derivados de silicona, preferentemente ciclopenta- o ciclohexasilosanos, solo o combinado con dimeticona o dimeticonol.

14 - Composición dermatológica según la reivindicación 13, caracterizada porque las concentración de los emolientes derivados de silicona se incorporan a una concentración que va desde el 1% hasta el 15% peso/peso.

15 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, caracterizada porque el estabilizante es poliacrilamida o derivados de pioliacrilamida, con un peso molecular superior a 30.000 y menor a 1.000.000, solo o combinado con sustancias emolientes del grupo formado por hidrocarburos parafínicos, isoparafínicos, vaselinas y cerasinas y/o combinado con por lo menos un emulsionante surfactante no iónico.

- 16 - Composición dermatológica según la reivindicación 15, caracterizada porque dicho hidrocarburo parafínico es un hidrocarburo isoparafínico C12-C20.
- 5 17 - Composición dermatológica según una de las reivindicaciones 15 ó 16, caracterizada porque dicho surfactante no iónico es un éster de ácido graso polioxietileno o un éter de alcohol graso polioxietileno, y muy preferentemente es un polisorbato o un alcohol láurico oxietileno.
- 10 18 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizada porque el agente estabilizante puede incorporarse en cantidades entre el 0,1% y el 5% en peso.
- 15 19 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizada porque comprende una combinación de poliacrilamida o un derivado de ésta, hidrocarburo y/o surfactantes no iónicos, donde la suma de las concentraciones individuales están dentro de los límites 0,1%-5%, siendo el contenido en poliacrilamida o un derivado de ésta es del 30% al 50% en peso de la combinación, el contenido en hidrocarburo entre el 5% y el 25% en peso de la combinación, y el contenido en surfactante no iónico entre el 1% y el 15% en peso de la combinación.
- 20 20 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque la viscosidad final de la composición está comprendida entre 3.000 y 10.000 centipoises.
- 25 21 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque el pH final de la composición está comprendido entre 5,5 y 7,0.

30

- 22 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque la densidad final de la composición está comprendida entre 0,9 y 1,1 g/ml.
- 5 23 - Composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada porque en la que el contenido en agua está comprendido entre el 60% y el 85% peso/peso.
- 24 - Procedimiento para la preparación de una composición dermatológica
10 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:
- [a] Preparar una fase acuosa.
- [b] Preparar una fase grasa conteniendo la ruscogenina y el glicirretinato de
15 estearilo.
- [c] Emulsionar las fases acuosa y grasa.
- [d] Incorporar otros componentes secundarios.
- 25 – Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque la fase
20 acuosa se prepara mezclando en agua, al menos, un agente suspensor estabilizante de tipo polisacárido con un humectante glicólico y, opcionalmente un agente estabilizante.
- 26 – Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque la
25 temperatura de preparación y uso de la fase acuosa es entre 60 °C y 90 °C.
- 27 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizado porque la fase grasa se prepara mezclando los principios activos ruscogenina y glicirretinato de estearilo con, al menos, una base

emulsionante o un sistema emulsionante, uno o varios emolientes y, opcionalmente, un agente humectante y/o un agente estabilizante.

5 28 – Procedimiento según la reivindicación 27, caracterizado porque la temperatura de preparación y uso de la fase grasa es entre 60 °C y 90 °C.

29 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, caracterizado porque se emulsionan las fases acuosa y grasa en presencia de un agente estabilizante a una temperatura entre 60 °C y 90 °C.

10

30 – Procedimiento según la reivindicación 29, caracterizado porque el agente estabilizante puede estar presente en cualquiera de las fases, en ambas fases, o adicionarse en la etapa de emulsificación.

15

31 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, caracterizado porque la incorporación de los componentes secundarios se hace directamente o en un solvente adecuado, preferiblemente agua, y tras la etapa de emulsificación, o en las mismas fases acuosa y grasa, o en las mismas fases acuosa y grasa y tras la etapa de emulsificación.

20

32 – Procedimiento según la reivindicación 31, caracterizado porque la temperatura de incorporación de los componentes secundarios es la misma que la de las fases cuando son adicionados a éstas, o entre 30 °C y 50 °C cuando son adicionados tras la etapa de emulsificación.

25

33 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 32, caracterizado porque se incorpora, tras la etapa de emulsificación, por lo menos un agente adicional para ajustar parámetros fisicoquímicos finales del grupo formado por pH, viscosidad, densidad y aspecto.

30

34 - Uso de una composición dermatológica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, como preparado dermatológico cosmético para el tratamiento del rubor facial y de las telangiectasias manifestadas en la enfermedad de la rosácea.

5



- ②① N.º solicitud: 201132087
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.12.2011
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2285187 T3 (SICOBEL LAB) 16.11.2007, todo el documento.	1-34
A	WO 0172266 A1 (INDENA SPA) 04.10.2001, todo el documento.	1-34
A	REUTER J. et al. Which plant for which skin disease? Part 2: Dermatophytes, chronic venous insufficiency, photoprotection, actinic keratoses, vitiligo, hair loss, cosmetic indications. Journal of the German Society of Dermatology. 11.2010, Vol. 8, páginas 866-873, todo el documento.	1-34
A	GOLDGAR C et al. Treatment Options for Acne Rosacea. American Family Physician. 01.09.2009, Vol. 80, N° 5, páginas 461-468, todo el documento.	1-34

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 n°:

Fecha de realización del informe
31.01.2013

Examinador
M. Cumbreño Galindo

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/56 (2006.01)

A61K31/19 (2006.01)

A61P17/00 (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, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.01.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-34	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-34	SI
	Reivindicaciones	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	ES 2285187 T3 (SICOBEL LAB)	16.11.2007
D02	WO 0172266 A1 (INDENA SPA)	04.10.2001
D03	REUTER J. et al. Journal of the German Society of Dermatology. Vol. 8, páginas 866-873 .	11.2010
D04	GOLDGAR C. et al. American Family Physician. Vol. 80, Nº 5, páginas 461-468.	01.09.2009

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 presente invención tiene por objeto una composición dermatológica que comprende ruscogenina y glicirretinato de estearilo (reivindicaciones 1 a 23), un procedimiento para la preparación de dicha composición (reivindicaciones 24 a 33) y el uso de la misma para el tratamiento de la rosácea (reivindicación 34).

D01 divulga la utilización de un extracto de *Chrysanthellum indicum* para la preparación de una composición tópica destinada al tratamiento del acné rosácea. La composición comprende, así mismo, un agente espesante, un filtro solar y otro extracto vegetal solo o en asociación seleccionado de entre la enoxolona obtenida a partir de *Glycyrrhiza Glabra* y un extracto de *Ruscus Aculeatus*, entre otros, con concentraciones comprendidas entre el 0,3 y el 5% en peso.

D02 divulga una composición cosmética que comprende ácidos grasos y esteroides antiandrogénicos de *Serenoa repens* y/o de *Cucurbita pepo* y que, además, puede contener agentes antiinflamatorios y/o vasoprotectores como son los triterpenos obtenidos de *Glycyrrhiza glabra* o las saponinas procedentes de *Ruscus aculeatus*. Así, la composición puede llevar 1% de ácido glicirretínico, 2% de *Serenoa repens* y 1% de ruscogeninas.

D03 revisa el empleo de extractos de plantas en dermatología como el de *Ruscus Aculeatus*, cuyas saponinas actúan en insuficiencia venosa crónica, o el de *Glycyrrhiza glabra* que contiene ácido glicirretínico utilizado para disolver los depósitos subcutáneos de grasa y glabridina, sustancia que inhibe la pigmentación inducida por las radiaciones UVB.

D04 expone diferentes tratamientos para el acné rosácea.

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA

Los documentos citados exponen composiciones que comprenden ruscogenina y glicirretinato de estearilo, sin embargo, en la documentación y bases de datos que han sido consultadas, o bien aparecen ambos tipos de compuestos combinados con otros, o bien aparecen por separado, como posibles tratamientos alternativos en la rosácea o en otras patologías dermatológicas. Por tanto, las reivindicaciones 1 a 34 se pueden considerar nuevas a la vista del estado de la técnica y presentan actividad inventiva.