

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 440**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 8/22 (2006.01)

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2006 E 06831681 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 1979053**

54 Título: **Producto para el tratamiento de la piel y las membranas mucosas, y método de preparación asociado**

30 Prioridad:

13.12.2005 IT UD20050211

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.02.2014

73 Titular/es:

**CASTELLANA, ROSSANA (100.0%)
VIA CATULLO, 7/6
34100 TRIESTE, IT**

72 Inventor/es:

CASTELLANA, ROSSANA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 441 440 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

Producto para el tratamiento de la piel y las membranas mucosas, y método de preparación asociado

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un producto para el tratamiento de la piel o las membranas mucosas, en el campo de la medicina o la estética, y el método de preparación relacionado.

10 En particular, la presente invención se refiere a un producto y el método relacionado para producirlo, para su utilización en el tratamiento de problemas de la piel y las membranas mucosas, tales como acné, daño solar, pecas originadas por el sol, lesiones precancerosas, problemas de pigmentación, daños derivados de episodios de cicatrización, tanto debido a heridas como a los efectos de patologías, atrofia, hipertrofia, retracción y la alteración de la cicatrización de diferentes partes del cuerpo, incluyendo las encías.

15 Aquí y en el resto de la descripción, por membrana mucosa se entenderá que es una membrana que cubre la cara interna de algunos órganos, como la mucosa vesical, las mucosas de la nariz y del intestino, la región interna de la boca, incluyendo las encías, y que se mantiene continuamente húmeda por la secreción de las glándulas mucosas o de otro tipo de glándulas. Se compone de un epitelio, orientado hacia la superficie libre, y una capa subyacente de tejido conectivo, que posiblemente contiene fibras musculares y linfocitos.

20 Antecedentes de la invención

25 En las rutinas médicas y estéticas/ cosméticas, es conocida la práctica de la exfoliación química en la cirugía, para tratar problemas de la piel mediante una aplicación directa sobre la región de la piel dañada de diversas sustancias químicas como el ácido tricloroacético (TCA), a varias concentraciones, de acuerdo con la profundidad deseada y necesaria de la intervención, que puede ir desde la epidermis a la dermis.

30 La piel, como es conocido, se divide en dos partes: la dermis interna, que contiene principalmente vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas, células fibroblásticas para la biosíntesis de elastina y colágeno, inmersas en una sustancia amorfa rica en glicosaminoglicanos, llamada "sustancia fundamental", y la epidermis externa, que se dividió adicionalmente en la capa de Malpighi, formada por un tejido vivo dividido de nuevo en las capas basal, espinosa y granular, y la capa córnea, formada por un tejido muerto, que es la capa visible para el ojo desnudo.

35 En particular, las indicaciones conocidas del tratamiento con TCA están relacionadas tanto con afecciones médicas, como el daño actínico generalizado con queratosis actínica contigua, es decir, la proliferación circunscrita de la capa córnea de la epidermis, como también con condiciones estéticas como el envejecimiento del cutis y las pecas originadas por el sol.

40 Cuanto más concentrado esté el TCA, en mayor profundidad penetra en la epidermis y la dermis, y en consecuencia más fuerte es su efecto desnaturalizante en las capas de la dermis y la epidermis. Por lo tanto, la profundidad deseada de necrosis del tejido se correlaciona con la concentración del TCA.

45 Por ejemplo, una solución que comprende TCA en una concentración de menos de 25 % p/p supone la exfoliación de la epidermis, mientras que una solución que comprende TCA al 30-40 % p/p causa una necrosis dérmica de 0,3 hasta 0,5 mm, la profundidad que es normalmente necesaria para renovar la piel con daño actínico. La penetración en profundidad de TCA, hasta el nivel de la dermis papilar, es fundamental para la renovación del tejido de la epidermis y de la dermis y se señala por el inicio de un edema subcutáneo en la región tratada, asociado con un blanqueamiento de la piel, debido a la desnaturalización de las proteínas de la piel.

50 Por otra parte, desde un punto de vista histológico, los efectos de la exfoliación química de profundidad media con TCA son, entre otros: la mejora de la elastosis solar y el reemplazo con bandas gruesas y homogéneas de colágeno dérmico, es decir, neocolagenogénesis, con normalización citológica y arquitectónica de la epidermis.

55 Sin embargo, el TCA es un agente extremadamente agresivo que, cuando está muy concentrado, por un lado, aporta los beneficios de la exfoliación y renovación de la epidermis, y por otro lado, para llegar a obtener estos beneficios, aporta efectos secundarios graves, ya que el propio TCA debe penetrar inevitablemente en profundidad, pasando a través de la epidermis y hasta la dermis, y por lo tanto causando daños estructurales en la epidermis y la dermis, debido al efecto de los iones de hidrógeno del TCA que causan la desnaturalización y precipitación de las proteínas epidérmicas, dando lugar al efecto visual conocido de blanqueamiento de la superficie de la piel, también conocida como "congelación blanca". La desnaturalización de las proteínas produce una escara, es decir, una placa de tejido alterado que se forma en asociación a un proceso necrotizante de la piel; la curación de esta escara dará como resultado la renovación deseada de la piel, sin embargo, esto ocurre tras 7-10 días, y durante este intervalo la piel de la cara del paciente queda cubierto por una "corteza" densa de un color marrón y/o grisáceo, lo que

60 claramente impide la vida social normal del paciente.

65

Uno de los propósitos de la presente invención es producir un producto para el tratamiento de la piel y las membranas mucosas, basado en el TCA, que permita una renovación de los tejidos debida al TCA, pero sin dañar las capas superficiales de la epidermis.

5 Otro propósito es perfeccionar un método para producir dicho producto para el tratamiento de la piel y las membranas mucosas.

El solicitante ha ideado, comprobado y realizado la presente invención para superar los inconvenientes del estado de la materia y conseguir éstos y otros propósitos y ventajas.

10

Resumen de la invención

La presente invención se expone y caracteriza por la reivindicación principal, mientras que las reivindicaciones dependientes describen otras características de la invención o variantes de la idea inventiva principal.

15

De acuerdo con los propósitos anteriores, un producto para el tratamiento de la piel y las membranas mucosas de acuerdo con la presente invención se puede conseguir mediante un método que comprende los siguientes pasos:

20

- a) tener disponible una cantidad adecuada de ácido tricloroacético (CCl_3COOH o TCA),
- b) tener disponible una cantidad adecuada de peróxido de hidrógeno (H_2O_2),
- c) hacer una primera mezcla de dicho ácido tricloroacético del paso a) con dicho peróxido de hidrógeno del paso b),
- d) tener disponible una determinada cantidad de un compuesto básico, capaz de lograr un tampón de dicha primera mezcla que comprende dicho ácido tricloroacético;
- e) añadir a dicha primera mezcla, dicho compuesto básico del paso d) con el fin de tamponar, es decir, para fijar el valor de pH de dicha primera mezcla que comprende dicho ácido tricloroacético en el valor deseado .

25

De acuerdo con la presente invención, el pH final de dicho producto, obtenido mediante el efecto tamponante descrito de dicha primera mezcla, está comprendido entre 2,3 y 2,6. De acuerdo con una forma preferible de la realización, el pH del producto es 2,5. De acuerdo con una característica ventajosa de la presente invención, el compuesto básico anterior que se utiliza es al menos un compuesto seleccionado de entre un grupo que comprende el amoníaco (NH_3), la trietanolamina o mezclas de los mismos. De forma ventajosa, el compuesto básico se utiliza en cantidad estequiométrica, o en exceso, según los requisitos, a fin de lograr un efecto de tamponado de dicha primera mezcla que comprende dicho ácido tricloroacético. De acuerdo con una forma ventajosa de la realización de la presente invención, el compuesto básico es el amoníaco, que es adecuado para reducir la agresividad del TCA. De forma ventajosa, la utilización de amoníaco o trietanolamina reduce el riesgo de producción de metabolitos tóxicos de la reacción tamponada de ácido tricloroacético. De acuerdo con la presente invención, la producción de la primera mezcla en el paso c) implica una reacción de tipo endotérmico.

30

35

De acuerdo con la presente invención, además, el paso e), que utiliza en este caso amoníaco, implica una reacción exotérmica, que alcanza en este caso una temperatura de 50 °C. De acuerdo con la presente invención, con el fin de proporcionar un producto eficaz, la reacción debe llevarse a cabo a una temperatura controlada y superior a la temperatura ambiente. De forma ventajosa, la reacción se controla mediante refrigeración, de cualquier tipo conocido, que limite el aumento de la temperatura a 40-45 °C; de esta manera, sorprendentemente, el producto final tiene una mayor eficacia en su uso para patologías y problemas estéticos de la piel. Según una característica ventajosa de la presente invención, el TCA del paso a) se suministra sustancialmente puro, a excepción de una cantidad mínima de humedad debido a la alta higroscopicidad del mismo TCA, por ejemplo, en forma de cristales, por lo general muy deliquescentes. Según otra forma de realización de la presente invención, el TCA del paso a) se puede conseguir, por el contrario, a partir de precursores del propio TCA, es decir, por medio de un paso de cloración de ácido acético o ácido cloroacético, en la presencia de luz visible, rayos UV o un catalizador adecuado. De acuerdo con la presente invención, el TCA del paso a) se mezcla con peróxido de hidrógeno para proporcionar dicha primera mezcla. La primera mezcla comprende TCA, y dicho TCA se encuentra a una concentración comprendida en un intervalo de entre el 15 y 50%, preferiblemente entre el 25 y 40% p/p, y aún más preferiblemente entre el 30 y 35% p/p.

40

45

50

55

De acuerdo con una forma preferida de realización de la presente invención, el TCA en dicha primera mezcla está en una concentración del 33% p/p; y de forma ventajosa en este caso existe un compromiso óptimo entre las características típicas del TCA para la exfoliación de la piel y su capacidad para estimular la dermis con el fin de renovar los tejidos. De acuerdo con la presente invención, además, el peróxido de hidrógeno se mezcla con el TCA en el paso b), de manera que en la composición de la primera mezcla el peróxido de hidrógeno está presente a una concentración comprendida entre el 85 y 50% p/p, preferentemente entre el 75 y 60% p/p, y aún más preferiblemente entre el 70 y 65% p/p. De acuerdo con una forma preferida de realización de la presente invención, la composición de peróxido de hidrógeno en la primera mezcla es del 67% p/p. Según una forma ventajosa de la realización del producto, después del paso e) se lleva a cabo un paso de gelificación en el que se añade un agente espesante, por ejemplo a base de sílice, como el AEROSIL® 200 Pharma, que de forma ventajosa es resistente a los valores de pH obtenidos, o Sepigel (Seppic) u otros, para hacer que el producto pueda extenderse, y también es posible añadir glicerina, para mejorar la compatibilidad del producto y su absorción en la piel.

60

65

El producto final, después del paso de gelificación, tiene un valor de pH, medido con un método estándar en el que se diluye la muestra, incluso mayor que el pH de partida comprendido entre 2,3 y 2,6, por ejemplo, está comprendido entre 5 y 6.

5 De acuerdo con otra forma de realización de la invención, el producto final puede no comprender ácido tricloroacético, pero puede comprender los productos de reacción relacionados.

10 De forma ventajosa, el producto de acuerdo con la presente invención tiene buenas características de la renovación de los tejidos de la epidermis y la dermis.

15 De forma ventajosa, mediante la aplicación del producto de acuerdo con la presente invención, se observa el efecto de la renovación en profundidad, a nivel de la dermis papilar, por la aparición de un edema evidente debajo de la piel, pero sin el blanqueamiento correspondiente de la región afectada, es decir, sin que ocurra la desnaturalización de las proteínas de la epidermis.

20 El solicitante también ha desarrollado un método para la aplicación del producto de acuerdo con la presente invención, sobre la piel dañada, y de acuerdo con el método de aplicación, el producto se aplica por medio de masaje directo y prolongado sobre la piel, o por medio de aplicaciones con un cepillo.

25 En este caso, puede observarse la aparición de edema subcutáneo y la modificación de la coloración debido a la vasoconstricción. Esta modificación es indicativa de que el TCA ha alcanzado el nivel de las papilas de la dermis y por lo tanto se producirá una estimulación y renovación de la dermis, con un aumento de la neocolagenogénesis, pero sin alterar o dañar la superficie de la piel.

30 El solicitante ha planteado la hipótesis de un mecanismo de acción del producto de acuerdo con la presente invención, conectado a una diferente velocidad y profundidad de la penetración del peróxido de hidrógeno y el TCA o los productos de reacción relacionados. De hecho, el peróxido de hidrógeno tiene un elevado tropismo y rápidamente penetra en las células de la piel, pero sustancialmente sólo en las células superficiales de la piel. Por el contrario, los iones de hidrógeno H^+ del TCA o de los productos de reacción relacionados penetran más lentamente en la piel, pero también más profundamente en la epidermis y la dermis; cuando llegan a las células superficiales de la piel, son al menos parcialmente inactivos a nivel de la superficie, o están tamponados, evitándose cualquier acción agresiva y nociva en la epidermis, mientras que en un nivel más profundo la cantidad de TCA que penetra es capaz de realizar su acción irritante y de vasoconstricción, lo que estimula la reparación y, por tanto, la renovación celular y la neocolagenogénesis. De forma ventajosa, el TCA y el peróxido de hidrógeno no son tóxicos para el organismo. Según otra característica ventajosa, el producto de acuerdo con la presente invención está comprendido en una preparación, como una crema, una pomada, un líquido, un gel o un aerosol, que puede administrarse o aplicarse de forma local o puede dirigirse directamente a la región dañada de la piel del paciente. Por lo tanto, el uso del producto de acuerdo con la presente invención se ha aplicado experimentalmente para tratamientos cosméticos/estéticos de la piel, y para tratamientos médicos de patologías de la piel. En particular, el solicitante ha tratado con éxito la patología del acné. En este caso, se han tratado experimentalmente tanto el acné juvenil como las cicatrices resultantes del acné, con éxito y sin efectos secundarios. De hecho, y de forma ventajosa, la acción contra los efectos del acné se produce tanto en la acción superficial de tipo exfoliante, que libera los conductos de salida, como también mediante una acción en profundidad en las pústulas, penetrando profundamente y actuando selectivamente sobre el folículo sebáceo inflamado para estimular la reparación de las pústulas sin generar cicatrices. Además de evitar la producción de cicatrices tras un acné activo, el producto de acuerdo con la presente invención también posee una sorprendente acción antiséptica sobre la flora bacteriana local, debido al efecto sinérgico del TCA y el peróxido de hidrógeno. De forma ventajosa, los resultados fueron inesperadamente buenos con los pacientes en tratamiento con isotretinoína, ya que generalmente la isotretinoína es un fármaco que proporciona alteraciones de la cicatrización de las lesiones, pero está contraindicado junto con cualquier otra exfoliación ablativa. En general, también se observó una mejora ventajosa en el cumplimiento de los pacientes y una mejora en los resultados de las terapias. Sorprendentemente, además, la aplicación médica repetida del producto de acuerdo con la presente invención impide y contrarresta la aparición de cicatrices. De acuerdo con la presente invención, el solicitante también utilizó el producto experimentalmente para el tratamiento de cicatrices deprimidas recientes, como por ejemplo, las resultantes de patologías como la varicela, con resultados considerables en la recuperación de cicatrices conectadas. Según otra característica de la presente invención, el solicitante ha utilizado el producto de acuerdo con la presente invención, de forma experimental y con éxito, en el tratamiento de las pigmentaciones dérmicas-epidérmicas no deseadas, como el cloasma o la reactividad hiperpigmentaria en los fototipos altos, sin efectos secundarios, mientras que la exfoliación tradicional, al causar inflamación, puede agravar estos problemas estéticos. De forma ventajosa, se observó un resultado aún mejor con el uso de la presente invención en asociación con inhibidores de la tirosinasa en los tratamientos en el hogar, ya que se promueve la penetración. De acuerdo con otra característica, el solicitante utilizó de forma experimental con éxito el producto de acuerdo con la presente invención para el tratamiento del fotoenvejecimiento de la piel. En este caso, el efecto de estimular la dermis era positivo, con un resultado óptimo en la mejora de la textura de la piel, la coloración y la luminosidad de la piel y una reducción drástica de poros dilatados. Además, en el caso del fotoenvejecimiento de la piel, la presente invención proporcionó una sorprendente mejora en el tono de la piel, que se observa inmediatamente por el comienzo del

5 edema, que persistió durante meses con la repetición de la aplicación en las sesiones subsiguientes para el tratamiento de neocolagenogénesis. De forma ventajosa, además, se observó una mejora en el resultado y la duración de los agentes de relleno reabsorbibles, como por ejemplo el colágeno, ácido poliláctico, ácido hialurónico, ya que al aumentar la compactación de la dermis se evita que estos materiales se dispersen. Además, el solicitante también ha tratado experimentalmente y con resultados positivos, la patología de los senos caídos, ya que al reafirmarse la piel, se estimula una mayor inflamación de la glándula. De forma ventajosa, además, la presente invención puede utilizarse en el campo de la odontología gracias a la acción combinada antiséptica y de renovación debida a la neocolagenogénesis.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para preparar un producto para el tratamiento de la piel y las membranas mucosas, que se caracteriza porque comprende los siguientes pasos:
- 6 a) disponer de una cantidad adecuada de ácido tricloroacético (CCl_3COOH o TCA),
7 b) disponer de una cantidad adecuada de peróxido de hidrógeno (H_2O_2),
8 c) hacer una primera mezcla de dicho ácido tricloroacético con dicho peróxido de hidrógeno;
9 d) disponer de una cantidad determinada de un compuesto básico, que proporcione lograr un efecto tamponante de
10 dicho ácido tricloroacético comprendido en dicha primera mezcla;
11 e) añadir dicho compuesto básico a dicha primera mezcla con el fin de tamponar dicha primera mezcla que
12 comprende dicho ácido tricloroacético CCl_3COOH .
- 13 2. Un método según la reivindicación 1, que se caracteriza porque dicho compuesto básico es al menos un
14 compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en amoníaco, trietanolamina o una mezcla de los mismos.
- 15 3. Un método según la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza porque dicho producto obtenido de el paso e) tiene un
16 pH comprendido entre 2,3 y 2,6.
- 17 4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque dicho ácido
18 tricloroacético se suministra sustancialmente puro en dicho paso a).
- 19 5. Un método según la reivindicación 1, que se caracteriza porque dicho ácido tricloroacético de dicho paso a) se
20 obtiene mediante un paso de cloración de ácido acético o ácido cloroacético, o de una mezcla de los mismos.
- 21 25 6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque dicho ácido
22 tricloroacético en dicha primera mezcla se encuentra a una concentración comprendida entre el 15 y 50% p/p.
- 23 7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque dicho ácido
24 tricloroacético en dicha primera mezcla se encuentra a una concentración comprendida entre el 25 y 40% p/p.
- 25 30 8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque dicho ácido
26 tricloroacético en dicha primera mezcla se encuentra a una concentración comprendida entre el 30 y 35% p/p.
- 27 35 9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque dicho ácido
28 tricloroacético en dicha primera mezcla se encuentra a una concentración del 33% p/p.
- 29 10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque dicho peróxido de
30 hidrógeno en dicha primera mezcla se encuentra a una concentración comprendida entre el 85 y 50% p/p.
- 31 40 11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque dicho peróxido de
32 hidrógeno en dicha primera mezcla se encuentra a una concentración comprendida entre el 75 y 60% p/p.
- 33 45 12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque dicho peróxido de
34 hidrógeno en dicha primera mezcla se encuentra a una concentración comprendida entre el 70 y 65% p/p.
- 35 13. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque dicho peróxido de
36 hidrógeno en dicha primera mezcla se encuentra a una concentración del 67 % p/p.
- 37 50 14. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una etapa de
38 gelificación del producto obtenido en el paso e), mediante el uso de un agente espesante.
- 39 55 15. Un método según la reivindicación 14, en el que el producto gelificado tiene un pH incluso mayor que el pH de
40 partida del producto sometido a la gelificación.
- 41 16. Un método según la reivindicación 15, en el que el producto gelificado tiene un pH, medido con un método
42 estándar que diluye la muestra, que está comprendido entre 5 y 6.
- 43 60 17. Una crema, ungüento, líquido, gel o aerosol que comprende un producto que puede obtenerse mediante un
44 método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su utilización en un tratamiento terapéutico.
- 45 65 18. Una crema, ungüento, líquido, gel o aerosol que comprende un producto que puede obtenerse mediante un
46 método según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, para su utilización en el tratamiento terapéutico de
47 patologías de la piel y las membranas mucosas, como el acné, acné juvenil, daños causados por el sol, pecas
48 originadas por el sol, lesiones precancerosas, problemas de pigmentación, daños derivados de cicatrices recientes

deprimidas, la atrofia, hipertrofia, retracción y alteración de la cicatrización de cualquier parte del cuerpo, incluyendo las encías, y los daños causados por el fotoenvejecimiento de la piel.

- 5 19. El uso de una crema, una pomada, un líquido, un gel o un aerosol que comprende un producto que puede obtenerse mediante un método según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, para la producción de un medicamento para su aplicación terapéutica para el tratamiento de patologías de la piel y las membranas mucosas, como el acné, el acné juvenil, el daño causado por el sol, las pecas causadas por el sol, las lesiones precancerosas, los problemas de pigmentación, los daños derivados de cicatrices recientes deprimidas, la atrofia, hipertrofia, retracción y alteración de la cicatrización de cualquier parte del cuerpo, incluyendo las encías, y los daños causados por el fotoenvejecimiento de la piel.
- 10