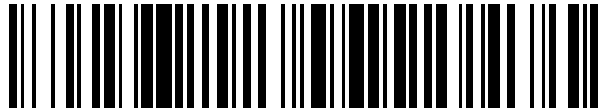


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 840**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61K 31/17** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 9/19** (2006.01)  
**A61P 17/12** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 31/164** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2012 E 12167943 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2522342**

54 Título: **Una formulación tópica para el tratamiento de pieles hiperqueratósicas**

30 Prioridad:

**12.05.2011 US 201161485287 P**  
**12.05.2011 EP 11165916**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.07.2014**

73 Titular/es:

**AUXILIUM CURA INNOVATIO (100.0%)**  
**21 Priory Hall, Stillorgan**  
**Co. Dublin, IE**

72 Inventor/es:

**SUNDBOM NILSSON, JOHAN y**  
**LODÉN, MARIE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 475 840 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

Una formulación tópica para el tratamiento de pieles hiperqueratósicas

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a composiciones tópicas útiles para el tratamiento de enfermedades hiperqueratósicas de la piel. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones tópicas que comprenden una combinación de: uno o más alfa-hidroxiácidos que comprenden ácido láctico y/o ácido glicólico; urea; glicerol; y pantenol, así como la utilización de dichas composiciones para el tratamiento de enfermedades hiperqueratósicas de la piel, en particular, en los pies, así como en otras zonas del cuerpo donde se nota la piel gruesa y donde se deben evitar infecciones.

### 10 Antecedentes de la invención

El estrato córneo es una capa externa dura y casi impermeable del cuerpo, que consta de capas apiladas de corneocitos. Los corneocitos son el producto final de los queratinocitos que se producen continuamente en la capa basal de la epidermis. La pérdida de corneocitos individuales en la superficie de la piel (descamación) se lleva a cabo de una manera controlada en la piel sana. En el equilibrio el ritmo de producción de células epidérmicas  
15 corresponde a la pérdida de células descamativas y se observa una piel suave, luminosa. Sin embargo, este descamación, también denominada exfoliación, se perturba fácilmente dando como resultado una acumulación de corneocitos en la superficie, observada como un engrosamiento de la superficie (hiperqueratosis) y grietas con varias profundidades. Cuando los corneocitos no pueden separarse entre sí también se puede observar descamación, es decir, desprendimiento de grupos de células del estrato córneo.

20 Las enzimas que participan en el proceso de descamación dependen del agua para la actividad. La presencia de agua también influye en las propiedades físicas de la capa córnea. Después de un largo baño cuando el estrato córneo está superhidratado es fácil de frotar la capa superficial de la piel, lo que significa la importancia del agua para la actividad de las enzimas. Lo contrario se observa durante el estado seca, cuando la descamación se retarda debido al aumento de la cohesión de las células.

25 Trastornos hiperqueratósicos y de descamación comprenden la ictiosis, la psoriasis, la costra láctea, la caspa, queratosis, callos, el acné y la xerosis. La xerosis se define como la deshidratación de la piel caracterizada por enrojecimiento, descamación seca y crepitantes finos que se pueden asemejar al crepitar de la porcelana.

La xerosis y agrietamiento de la piel son comunes en los pies y empeoran con el uso de sandalias, aumento de peso, o aumento del roce de la talonera de los zapatos. La piel de los pies con agrietamiento por sequedad también  
30 puede ser un signo sutil de problemas más importantes, tales como la diabetes o la pérdida de la función nerviosa (neuropatía autonómica). En la piel de los pies diabéticos también se deteriora la circulación sanguínea.

La recomendación de tratamiento para los pies xerósicos con grietas en la piel es mantener la piel en buenas condiciones con cremas/pomadas para ayudar a reducir el agrietamiento. El agrietamiento de la piel puede conducir a llagas si la piel no se cura y cicatriza adecuadamente. Infecciones en la piel favorecidas por el crecimiento de  
35 microorganismos pueden convertirse en llagas. Si se nota una llaga, se recomienda una visita al médico para su evaluación y tratamiento. Las llagas pueden ser desastrosas para las personas con diabetes y puede en el peor de los casos conducir a la amputación.

En el mercado están disponibles numerosas formulaciones tópicas relacionadas. Por ejemplo, un producto, una pomada, denominada LacUrex (Healderm Hellas S.A.) contiene 10% de urea, 12% de lactato de amonio, y, entre  
40 otras, también cantidades menores de pantenol y glicerina.

La pomada LacUrex, entre otras, se destina al tratamiento de afecciones de hiperqueratosis. Una hoja de datos sobre la pomada LacUrex se encuentra disponible en la página web de Healderm Hellas S.A. en <http://www.healderm.com/lacurexplus.pdf> ([http://web.archive.org/web/20060329083921 /http://www.healderm.com/lacurexolus.pdf](http://web.archive.org/web/20060329083921/http://www.healderm.com/lacurexolus.pdf)).

45 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para exfoliar la piel hiperqueratósica y la normalización de la piel. Para una curación adecuada, y una mayor normalización, sería deseable proporcionar dicha composición con propiedades antimicrobianas mejoradas.

### Compendio de la invención

50 Los presentes inventores han descubierto que una combinación de uno o más alfa-hidroxiácidos que comprenden ácido láctico y/o ácido glicólico; urea; glicerol; y pantenol en las cantidades especificadas en la reivindicación 1 proporcionará una composición queratolítica con propiedades antimicrobianas notablemente mejoradas, en comparación con los productos comerciales actualmente disponibles diseñados para el tratamiento hiperqueratósico, especialmente para los pies.

55 Por consiguiente, en un aspecto, la invención se refiere a una formulación tópica que contiene la combinación de la invención del 15% al 40% en peso de uno o más alfa-hidroxiácidos que comprenden ácido láctico y/o ácido glicólico, del 15% al 40% en peso de urea, del 5% al 20% en peso de glicerol, y, del 5% al 20% en peso de pantenol en un vehículo dermatológicamente aceptable, en donde la cantidad total de dicho(s) alfa-hidroxiácido(s), urea, glicerol y

pantenol constituye del 40% hasta el 80% en peso de la composición.

Debido a las propiedades antimicrobianas de la combinación de agentes activos anterior de la invención, la composición de la invención no requiere la presencia de conservantes ni agentes antimicrobianos convencionales, tales como p. ej., fenoxietanol, parabenos, triclosán, cloruro de benzalconio, clorhexidina, fenoxisopropanol, diazolidinilurea, climbazol, DMDM hidantoína, ácido sórbico, ácido deshidroacético y otros agentes conservantes que se encuentran en los cosméticos<sup>1</sup>.

Además, en virtud de las propiedades antimicrobianas mejoradas, se favorecerán la curación y la normalización de la piel, ya que de este modo se evitarán o mejorarán las infecciones de la piel.

La presente invención se refiere principalmente al tratamiento de afecciones hiperqueratósicas de la piel de los pies.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de pies sensibles a la sequedad en personas con diabetes, composición que también aumenta la circulación sanguínea de la piel.

La piel hiperqueratósica seca, tal como en el eccema de las manos, el eccema atópico, la ictiosis y la psoriasis son también enfermedades elegidas como objetivo según la invención. Además, se cree también que los pacientes con acné se benefician del tratamiento con la composición de la invención, especialmente cuando el ácido salicílico está incluido en la formulación de la invención.

Todos los porcentajes en la presente memoria se expresan en peso a menos que se indique lo contrario.

### Descripción detallada de la invención

La mayoría de los productos disponibles para el tratamiento de la xerosis y heridas agrietadas son cremas hidratantes convencionales (cosméticos) con un grado variable de eficacia de la sequedad y posibles inconvenientes con respecto a su posibilidad de reducir los riesgos de infección y normalizar la piel. Además, estos productos no favorecen la cicatrización de la piel y no contribuyen a la normalización de la circulación sanguínea en la zona.

La presente invención se refiere a un preparado tópico que utiliza una metodología de tres vías donde la combinación de ingredientes (a) se dirige a la hiperqueratosis, (2) a continuación, el potencial crecimiento excesivo de los microorganismos sobre la superficie de la piel, y, por último, (3) favorece la normalización de la barrera de la piel para evitar más problemas.

El tratamiento y la prevención de la hiperqueratosis implican aumento de la hidratación de la piel, además de facilitar la descamación por la inclusión de sustancias conocidas para tales propiedades. El preparado tópico de la presente invención contiene una mezcla óptima de sustancias queratolíticas conocidas e ingredientes conocidos por sus propiedades hidratantes. Las sustancias queratolíticas se han utilizado durante mucho tiempo en el tratamiento de trastornos hiperqueratósicos. El término queratolítico indica queratólisis, aunque las sustancias no provoquen necesariamente lisis de queratina, pero en su lugar facilitan la separación de las células entre sí. Algunas sustancias queratolíticas, tales como los alfa-hidroxiácidos (AHA), parecen reducir la cohesión entre los corneocitos e interfieren con la unión entre las células, lo que provoca un aumento de la renovación celular, especialmente a un pH alrededor de 3. Se observan distintos cambios en la epidermis, lo que podría mediar una influencia inmediata en el proceso de queratinización. Hay una pérdida brusca de todo el estrato córneo (SC) anormal, probablemente debido a una disminución de la cohesión celular entre los corneocitos al nivel más bajo, formando nuevamente niveles del SC, en su unión con el estrato granuloso. Los AHA, especialmente los ácidos glicólico y láctico, son por lo tanto beneficiosos para el tratamiento tópico de la ictiosis. En la técnica, un número reducido de capas de estrato córneo también se ha encontrado en pacientes ictiosicos después del tratamiento con urea al 10% en combinación con ácido láctico al 5%. Además, en otro estudio, una piel suave y flexible se obtuvo en siete pacientes con ictiosis grave después del tratamiento con una formulación de urea al 10%.

En la técnica, se ha sugerido la glicerina para mejorar la piel seca escamosa al facilitar la digestión de los corneodesmosomas en personas con piel seca. Otros agentes pueden abrirse paso y desplegar la queratina (p. ej., urea). En la presente invención se utilizan los tres tipos a altas concentraciones, donde la concentración de AHA es al menos 15%, la concentración de glicerina es de al menos 5%, y la concentración de urea es de al menos 15%.

Puede incluirse también ácido salicílico en bajas concentraciones, tales como p. ej., 0,1-4% para estimular la queratólisis y fortalecer aún más las propiedades antimicrobianas de la formulación.

La invención también utiliza pantenol en una cantidad de al menos 5%. El pantenol es un alcohol, que se convierte en los tejidos en ácido D-pantoténico (vitamina B5), un componente de la coenzima A en el cuerpo humano.

En una realización preferida, la composición de la invención puede incluir también la vitamina A (retinol), o uno de sus derivados, tales como palmitato de retinilo, ácido retinoico, retinil retinoato comió para facilitar la normalización de la barrera de la piel y la circulación sanguínea de la piel. La vitamina A es una vitamina liposoluble esencial para la función epitelial adecuada, y su inclusión favorece la normalización de la piel. Cuando está presente, el retinol o uno de sus derivados, se incluye preferiblemente en una cantidad de 0,01-2% en peso de la composición.

La formulación de la invención también puede contener agentes estimulantes de la circulación sanguínea tales como nicotinamida (también conocida como niacinamida), ésteres de nicotinatos (p. ej. los ésteres de metilo, etilo,

isopropilo, butilo y bencilo) y L-arginina para restaurar la barrera y facilitar la normalización de la piel.

El pH de la formulación se mantendrá bajo (por lo general a un pH de aproximadamente 4) para facilitar la absorción de los AHA y aumentar la eficacia del producto.

5 Una baja cantidad de un conservante corriente, tales como los mencionados en referencia n° 1, también se puede utilizar en la formulación (p. ej., fenoxietanol al 1%), junto con un alcohol graso, especialmente un alcohol graso mono- o di-hídrico (p. ej., caprilglicol al 1%), preferiblemente un alcohol graso de C8 a C12 mono- o di-hídrico, como un humectante adicional con propiedades antimicrobianas. Se cree que la combinación de dicho conservante con el alcohol graso que es sinérgico en cuanto al efecto antimicrobiano.

10 Alcohol cetílico, alcohol cetearílico y alcohol behenílico son ejemplos de alcoholes grasos convencionalmente utilizados como espesantes. De estos alcoholes grasos se prefiere el alcohol behenílico como agente espesante en la formulación de la invención. El alcohol cetílico también es conocido por ser un agente sensibilizante de la piel, mientras que no hay tales informes disponibles para el alcohol behenílico. También se describe que el alcohol behenílico es eficaz contra el virus (herpes simple). Por lo tanto, el alcohol behenílico puede reducir la probabilidad de infecciones por el virus en la piel dañada, y se prefiere para su inclusión en la composición de la invención también por esta razón.

15 El mentol también podría incluirse en la composición de la invención, ya que se cree que aumenta la absorción de los principios activos por las bacterias, y por lo tanto mejorar además el efecto antimicrobiano.

20 Inesperadamente, la combinación de sustancias de la invención (humectantes, queratolíticos y sustancias de normalización) a la alta concentración general (al menos el 40%) hace a la formulación sumamente eficaz en cuanto a la importante eficacia antimicrobiana. Como puede verse en los resultados de las pruebas en la Tabla 3, que se describirán con más detalle a continuación, las formulaciones comerciales probadas presentaron generalmente efectos antimicrobianos mucho menores que las formulaciones de la invención. Aunque no se desea estar ligado a ninguna teoría específica, se cree que esta observación está basada en que la combinación de la invención de los AHA y altas concentraciones de humectantes proporcionan actividad antimicrobiana superior.

25 En formas de realización preferidas, no limitativas, las composiciones de la invención comprenden además hasta 2% en peso de conservantes convencionales clasificados, tales como los de la referencia n° 1.

Agentes queratolíticos y higroscópicos

30 Un AHA es un ácido carboxílico orgánico en el que hay un grupo hidroxilo en la posición dos (2), o alfa (α), de la cadena de carbono. Miembros importantes del grupo de los AHA se encuentran en los alimentos, y otros tienen orígenes biológicos naturales. El ácido láctico, ácido glicólico, ácido tartárico, ácido málico y ácido cítrico son ejemplos de sustancias que pertenecen al grupo de AHA. El lactato es también un componente del material higroscópico natural del estrato córneo y constituye aproximadamente el 12% de este material.<sup>2</sup> En el estrato córneo de las almohadillas de las patas del cobaya se ha demostrado que tanto el ácido láctico como el lactato de sodio aumentan la capacidad de retención de agua y la extensibilidad de la piel.<sup>3</sup> Cuando el pH aumenta, la adsorción del ácido láctico disminuye, debido a la ionización del ácido.<sup>3</sup>

35 El ácido salicílico es un beta hidroxilado y se utiliza a menudo en las preparaciones del acné para abrir poros obstruidos lo que facilita el flujo de salida de sebo y reduce los riesgos de acné.

40 La urea es un humectante de origen natural en la piel humana y también se ha descubierto como una sustancia de mejoradora de la barrera. Los efectos dermatológicos de la urea mejor conocidos vienen de su propiedad generalmente aceptada del despliegue de las proteínas, de este modo solubilizándolas y/o desnaturalizándolas.<sup>4-6</sup> Piezas de epidermis superior mantenidas en soluciones de urea saturadas cambian mecánicamente y pierden su estructura cuaternaria inicial.<sup>4</sup> La urea también se puede utilizar para arrancar uñas distróficas, y un preparado con 40% de urea se ha demostrado que es ligeramente más eficaz en la extirpación de la uña que una formulación con 22%, pero también fue más irritante. La urea también se usa como agente queratoplástico (al 40%) para aumentar la biodisponibilidad del fármaco en el tratamiento de la onicomicosis.

45 La urea está siendo utilizada convencionalmente en forma de crema al 10% para el tratamiento de la ictiosis y los trastornos hiperqueratósicos de la piel, y en concentraciones más bajas para el tratamiento de la piel seca. La urea se descompone en amoníaco y por lo tanto a menudo se combina con ácido láctico para controlar el pH de las formulaciones, como se describe p. ej. en el documento GB 1232569 A. En el tratamiento de la onicomicosis, se ha añadido urea a una formulación medicinal al 40% como agente queratoplástico para aumentar la biodisponibilidad de los fármacos.<sup>7</sup>

50 En el tratamiento de la ictiosis y otras condiciones hiperqueratósicas se utilizan altas concentraciones (aproximadamente 10%) de urea en cremas. En siete pacientes con ictiosis grave se notó un efecto queratolítico pronunciado y la piel se volvió suave y flexible.<sup>8</sup> Estudios recientes también demuestran que determinadas formulaciones con urea pueden mejorar la función barrera de la piel y evitar el eccema.<sup>9-10</sup>

55 El pantenol es un precursor de la vitamina B5 y también se ha descubierto que es un humectante. Aplicado por vía tópica pantenol se informa que penetra la piel y los cabellos y se transforma en ácido pantoténico<sup>11-12</sup>. El pantenol se encuentra en los tratamientos tópicos para la rinitis, conjuntivitis, quemaduras solares, y para la cicatrización de

heridas (úlceras, quemaduras, llagas en la cama y excoiraciones); generalmente se utiliza al 2%.<sup>11-13</sup> El tratamiento de la piel irritada provocada con laurilsulfato sódico (SLS) con pantenol acelera reparación de la barrera de la piel y la hidratación del estrato córneo<sup>14</sup>. Por otra parte, el enrojecimiento de la piel (inflamación) disminuyó más rápidamente por el tratamiento con pantenol.<sup>14</sup>

#### 5 Estudios clínicos en condiciones hiperqueratósicas en formulaciones relacionadas con urea y AHA

Numerosos estudios clínicos están disponibles donde la eficacia de humectantes y agentes queratolíticos se controla en la piel seca. Por ejemplo, en dos estudios dobles a ciegas controlados la eficacia de dos emulsiones de lactato de amonio (correspondientes a ácido láctico al 12% y 5%) se comparó con la de una crema terapéutica a base de vaselina<sup>15</sup> y con la de una loción de referencia.<sup>16</sup> Los productos se asignaron al azar a la izquierda o derecha en 129  
10 pacientes con xerosis. La gravedad de la xerosis se evaluó clínicamente como grado de descamación, rugosidad, eritema y fisuras. Después de una semana, las áreas tratadas con las emulsiones de lactato eran estadísticamente superiores de modo significativo a los tratados con los productos de referencia.<sup>16</sup> La puntuación de la gravedad media también se redujo significativamente durante todo el período de regresión (2-4 semanas).

En otro estudio doble a ciegas en 41 pacientes con xerosis sobre el aspecto lateral de las dos piernas, la loción de lactato de amonio al 12% se comparó con una loción que contenía ácido láctico al 5% y ácido carboxílico pirrolidona de sodio al 2,5%.<sup>17</sup> El estudio demostró que el lactato de amonio al 12% fue más eficaz en la reducción de la gravedad de la piel seca de la loción de referencia. Los pacientes presentaron siete quejas menores.

No se encontró, sin embargo ninguna diferencia en efecto entre una crema con ácido láctico al 7,5% y una loción con ácido láctico al 12% en un estudio doble a ciegas en 11 pacientes psoriásicos con xerosis.<sup>18</sup> La clasificación clínica se realizó los días 0, 14 y 21 durante el transcurso de 3 semanas de tratamiento, y el día 35 (dos semanas después del tratamiento). Ambas preparaciones produjeron una ligera sensación de ardor/escozor, pero no en los sitios sin lesiones. Un preparado de ácido láctico al 5% resultó ser tan eficaz como la loción de lactato al 12% durante el tratamiento, pero el efecto de este último duró mucho más.<sup>9</sup>

Se han utilizado métodos no invasivos para evaluar los efectos del AHA sobre la piel seca.<sup>20-21</sup> El tratamiento dos veces al día con loción de lactato de amonio al 12% durante un mes reduce las puntuaciones de gravedad de la sequedad de la piel de las piernas en 24 mujeres.<sup>20-21</sup> Por otra parte, los valores de hidratación aumentaron (medidos con un corneómetro) y se observó también la mejora en algunos otros parámetros. Análisis de diagnóstico por la imagen de escamas eliminadas por cinta adhesiva también podría utilizarse con éxito para distinguir entre las formulaciones con y sin AHA.<sup>20-21</sup>

El tratamiento de la xerosis en la superficie plantar de los pies durante dos semanas proporcionó una mejora más pronunciada en aspereza de la piel, grietas y sequedad con una crema de urea al 40% que con una loción de lactato de amonio al 12%.<sup>22</sup> No se observó ninguna influencia sobre la función en barrera de la piel con el tratamiento con urea. Ambos tratamientos mostraron utilidad mantenida durante las dos semanas siguientes.

Por inclusión de las cantidades apropiadas de los principios activos anteriores (es decir, AHA, urea, pantenol y glicerina), se cree que la composición de la invención presenta las propiedades beneficiosas en los estudios clínicos como se ha indicado anteriormente.

Ninguno de los estudios anteriores estudió los efectos antimicrobianos de las formulaciones y la normalización de la piel con influencia potencial de la circulación sanguínea en la piel.

#### AHA

Los presentes inventores han constatado que el ácido láctico, y el ácido glicólico, tanto cuando se usan solos, como en combinación, producen formulaciones particularmente antimicrobianas. Por tanto, la formulación de la invención comprende ácido láctico, ácido glicólico o una combinación de los mismos. De acuerdo con la invención, otros AHA, además, pueden incluirse además en la formulación de la invención. Dichos otros AHA se seleccionan preferiblemente a partir de ácido tartárico, ácido málico, ácido metil-láctico, ácido 1-hidroxibutanoico, ácido 2-hidroxipentanoico, ácido hidroxicaprílico y ácido cítrico. Las sales de los mismos, tales como sales de metales alcalinos, especialmente de sodio y de potasio, sales de amonio y sales de trietanolamina, también pueden utilizarse para neutralizar parcialmente el pH.

La formulación de la invención comprende al menos 10% en peso de ácido láctico y/o ácido glicólico, más preferiblemente al menos 13% en peso, más preferiblemente una cantidad de al menos 14,5% en peso, y especialmente preferida es una cantidad de al menos 15% en peso.

Uno o más AHA están contenidos en una cantidad de hasta preferiblemente 40% en peso, calculado como ácido, más preferiblemente hasta 30%, y aún más preferiblemente hasta aproximadamente 22,5%.

Los AHA más frecuentemente utilizados en aplicaciones tópicas suelen ser el ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico y ácido cítrico. El ácido glicólico tiene el tamaño molecular más pequeño y, por tanto, la mayor biodisponibilidad, seguido del ácido láctico. El ácido tartárico, por otro lado, es una molécula mayor, que tiene menor biodisponibilidad y también puede ser difícil de disolver en el vehículo. Por consiguiente, cuando se usa en la composición, p. ej., el ácido tartárico generalmente se incluye en cantidades menores.

Los AHA se seleccionarán de manera que los AHA se disuelven en la composición específica. Las sales de los AHA

también podrían utilizarse, tales como por ejemplo las sales de sodio y de potasio. Una sal de un AHA en particular, se puede utilizar indistintamente con el AHA en su forma ácida, siempre y cuando la sal sea soluble en la composición resultante, y se puede conseguir un valor de pH dermatológicamente aceptable.

#### Urea

- 5 Según la invención, la urea está contenida en una cantidad de hasta el 40% en peso, más preferiblemente hasta el 25%, y aún más preferiblemente hasta aproximadamente el 22,5%.

#### Pantenol

Según la invención, el pantenol está contenido en una cantidad de hasta el 20% en peso, más preferiblemente hasta aproximadamente 10%, y aún más preferiblemente hasta el 7,5%.

- 10 Glicerol

Según la invención, el glicerol está contenido en una cantidad de hasta el 20% en peso, y más preferiblemente hasta el 10%, y aún más preferiblemente hasta el 7,5%.

La cantidad total de los cuatro agentes activos anteriores varía desde el 40 hasta el 80% en peso de la composición, y más preferiblemente del 40 a 60% en peso.

- 15 Por consiguiente, en la composición tópica de la invención, la cantidad de dicho uno o más alfa-hidroxiácidos es de hasta 40% en peso; la cantidad de urea de hasta 40% en peso; la cantidad de glicerol hasta 20% en peso; y, la cantidad de pantenol puede ser de hasta 20% en peso, en donde la cantidad total de los componentes anteriores asciende hasta el 80% en peso de la composición.

- 20 La piel hiperqueratósica seca, tal como en el eccema de las manos, el eccema atópico, la ictiosis y la psoriasis son también enfermedades objetivo. Además, los pacientes con acné, y otras enfermedades donde se cree que el crecimiento excesivo de microorganismos está involucrado en el patrón de la enfermedad (p. ej., mucosis cutánea), se beneficiarán del tratamiento con la composición de la invención, especialmente en casos donde el crecimiento excesivo de microorganismos está asociado a la presencia de piel hiperqueratósica. Otro tipo de defectos de la piel que se beneficiarán del tratamiento incluye signos de envejecimiento de la piel, como la hiperpigmentación y la piel áspera.

- 25 Las formulaciones según la invención diseñadas para tratar zonas sensibles del cuerpo a picaduras (p. ej., el área facial en el caso del acné) contendrán los principios activos en las cantidades especificadas anteriormente, pero cuando se incluyen en una cantidad total superior al 40% en peso, los principios activos deben estar equilibrados en la medida de lo posible, de modo que se incluirán menos AHA y urea en aras de la utilización de cantidades mayores de agentes poco irritantes glicerina y pantenol. Las concentraciones más altas de AHA se utilizarán cuando los signos de envejecimiento de la piel son el objetivo y la duración del tratamiento es más corta en comparación con el tratamiento del acné.

#### pH

- 35 El valor de pH de la composición puede ajustarse utilizando más o menos sales de AHA, y también por la inclusión de una base adecuada, tal como p. ej. NaOH y amoníaco.

#### Vehículos

- 40 Un vehículo preferido generalmente tiene forma de emulsión. Éste se aplica especialmente para el tratamiento de los pies. En el caso de una emulsión, los elementos esenciales que constituyen el sistema de administración de los principios activos son el agua y una fase oleosa para formar la emulsión básica, con aceites vegetales, aceite mineral y otras bases de cosméticos oleaginosos convencionales que son adecuados para la fase oleosa. La composición en el caso de una emulsión también emplea agentes tensioactivos emulsionantes, tales como sesquiestearato de metilglucosa PEG-20, estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, cetareth-21, cetareth-2 y, opcionalmente, estabilizadores emulsionantes convencionales, tales como sesquiestearato de metilglucosa, estearato de sorbitán, alcohol ceterarilo, y alcohol behenílico.

- 45 Como elementos adicionales, pueden añadirse a la composición aditivos cosméticos convencionales. Los aditivos principales incluyen fragancias, antioxidantes, conservantes, pigmentos o colorantes. Estos están generalmente presentes en cantidades necesarias para proporcionar el efecto deseado, generalmente entre 0,01 y 5%, en peso de la composición.

- 50 Otras formas de administración posibles son geles acuosos y barras más rígidas de los principios activos. Los agentes espesantes usados comúnmente en formulaciones tópicas incluyen líquidos viscosos tales como polietilenglicol, polímeros sintéticos tales como carbómero, gomas vegetales (p. ej., goma de xantano) y derivados de celulosa (p. ej., hidroxipropilmetil-celulosa). La concentración y la combinación de espesantes determinan la viscosidad de la formulación, donde las combinaciones adecuadas también pueden hacer rígida la forma de suministro, es decir, un producto en barra. Las barras pueden ser más convenientes para usar en pequeñas áreas del cuerpo, tales como los talones y otras zonas hiperqueratósicas/pigmentadas localizadas. En la presente invención se prefieren los espesantes que pueden utilizarse a pH bajo (es decir, no carbómeros). Cuando se tratan pieles faciales en pacientes con acné se prefieren geles transparentes y sin grasa. También pueden utilizarse

diferentes formulaciones para impregnar toallitas, que luego se pueden utilizar para facilitar el tratamiento de la superficie del cuerpo.

La invención se describirá a continuación con más detalle mediante los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

- 5 Para los siguientes ensayos de la composición de la invención se preparó un vehículo sencillo D4 que tiene la composición tal como se expone en la Tabla 1.

Tabla 1. Composiciones, en tanto por ciento en peso de la formulación total, del vehículo D4, y de las dos composiciones C3 de la invención (Ejemplo 1) y H81 (Ejemplo 2), respectivamente.

	<b>C3</b>	<b>D4</b>	<b>H81</b>
<b>Ingredientes</b>	<b>Conc</b>	<b>Conc</b>	<b>Conc</b>
Agua	42,25	83,9	21,4
Urea	15	0	22,5
Lactato de sodio	7,2	0	10,8
Ácido láctico	5,6	0	8,4
Ácido tartárico	0,5	0	0,75
Ácido glicólico	3,15	0	4,75
Pantenol	5	0	7,5
Glicerina	5	0	7,5
Sesquiestearato de metilglucosa PEG-20	3	3	3
Sesquiestearato de metilglucosa	3	3	3
Manteca de <i>Butyrospermum parkii</i>	2,5	2,5	2,5
Octildodecanol	2	2	2
Alcohol behenílico	2	2	2
Aceite de semillas de <i>Simmondsia Chinensis</i>	1,5	1,5	1,5
Caprililglicol	1	1	1
Mentol	0,5	0,5	0,5
Poliacrilato-1 Crospolímero	0,4	0,4	0,4
Gluconato de sodio	0,2	0,2	0,2
Hidróxido de sodio	0,2	0	0,3

#### 10 Ejemplo 1 - C3

Una formulación según la invención denominada C3 que tiene la composición que figura en la Tabla 1 se formuló utilizando el vehículo D4, en ausencia de cualquier conservante o agente antimicrobiano convencionales.

#### Ejemplo 2 - H81

- 15 Se preparó también una formulación de la invención que utiliza cantidades mayores de la combinación de la invención, en la que en la formulación las cantidades de los principios activos de la invención se habían aumentado en un 50%, en comparación con la composición del Ejemplo 1. El contenido total de los principios activos de la invención era por lo tanto 60% en peso. La formulación se denominó H81 y su composición se presenta en la Tabla 1.

#### Ejemplo 3

- 20 La capacidad antimicrobiana de las composiciones C3 y H81 de la invención, respectivamente, se comparó con la de cuatro productos diferentes disponibles en el mercado especificados en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Composiciones probadas disponibles en el mercado diseñadas para el tratamiento hiperqueratósico, especialmente para los pies.

<p>Crema de noche Compeed para talones, McNeil Suecia (3 porciones del lote 3400V + 1 porción del lote 0820VA): Agua, urea, ácido láctico, palmitato de etilhexilo, palmitato de isopropilo, alcohol estearílico, estearato de glicerilo, sorbitol, Ceterareth-25, Ceteareth-6 , ácido palmítico, ácido esteárico, aromatizante.</p>
<p>Crema Scholl para talones agrietados. Reparación activa, SSL International pic, Reino Unido (Lote 1000260 exp. 2013-11 y lote P714021): Agua, urea (25%), dimeticona, oleato de decilo, vaselina, lanolina, citrato de dicoil-pentaeritritil-diestearilo, cera microcristalina, oleato de glicerilo, parafina, queratina, queratina hidrolizada, pantenol, estearato de aluminio, propilenglicol, fenoxietanol, carbómero, Clorfenesina, Bisabolol, acetato de tocoferilo, sorbitol, metilparabeno, butilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno, BHA, ácido cítrico, fosfato de sodio, faex, sorbato de potasio.</p>
<p>Raxal, Cheiron Pharma, Grecia (lote 021110, exp. 11-2013): Urea al 40%, agua, ácido láctico, miristato de éter bencílico PPG-3, adipato de diisopropilo, estearato de glicerilo, éter estearílico PPG-15, estearato de PEG-100, dimeticona, ácido salicílico al 2%, PPG-25-laureth-25, alcohol cetearílico, hidróxido amónico, Bisabolol, Hectorita, hidroxietilcelulosa, hidróxido de sodio, fenoxietanol, ácido benzoico, ácido dehidroacético, sesquioleato de sorbitán, alcohol bencílico, EDTA disódico, estearato de sorbitán.</p>
<p>LacUrex, Cheiron Pharma, Grecia (Lote 0040710, exp. 07-2013): Agua, lactato amónico al 12%, urea al 10%, parafina líquida, Pantenol, Niacinamida, Glicerina, Estearato de glicerol, alcohol cetearílico, dimeticona, vaselina, estearato de PEG-100, Cera alba, etilhexilglicerina, caprililglicol, estearato de sorbitán, Hectorita, hidroximetil-celulosa, Alantoína, Bisabolol, sesquioleato de sorbitán, EDTA disódico, fenoxietanol.</p>

5 Para comparación el vehículo D4 utilizado en las formulaciones A1, C3 y H81 de la invención se probó también la actividad antimicrobiana.

Se prepararon inóculos de ensayo y se añadieron a las muestras para conseguir las siguientes UFC ("unidades formadoras de colonias" o células) por ml de la siguiente manera:

- Bacterias (*Staphylococcus aureus*):  $10^5$  -  $10^6$  UFC/ml
- Levadura: (*Candida albicans*):  $10^5$  -  $10^6$  UFC/ml
- 10 • Hongos: (*Aspergillus brasiliensis*):  $10^5$  -  $10^6$  UFC/ml

15 Las muestras se colocaron a continuación en incubadoras durante un total de 24 horas. En diversos intervalos de tiempo después de la adición de los respectivos inóculos, a saber, 1, 3, 6 y 24 horas, se determinó la cantidad de microorganismos de UFC por siembra en placa en agar-agar. Las placas se incubaron en condiciones apropiadas y se leyeron los recuentos. Las lecturas iniciales en el momento 0 son muy sensibles en el momento exacto de la medición después de la adición del inóculo, y por lo tanto son muy difíciles de reproducir sistemáticamente. Por tanto, las lecturas iniciales se han omitido de los resultados presentados en la Tabla 3 a continuación.

Como puede apreciarse en los resultados presentados en la Tabla 3 a continuación, como era de esperar, el propio vehículo (D4) no tenía prácticamente ningún efecto antimicrobiano.



Tabla 3

Producto	Bacterias/Levadura/Hongos	Inicial	1 h	3 h	6 h	24 h
1 Compeed (Comparativo)	<i>St. aureus</i>	$5,4 \times 10^5$	123	0	0	0
	<i>Candida a.</i>	$8,0 \times 10^5$	4.500	0	0	0
	<i>A. brasiliensis</i>	$5,4 \times 10^5$	200.000	80.000	70.000	5.900
2 Scholl (Comparativo)	<i>St. aureus</i>	$5,4 \times 10^5$	10	0	0	0
	<i>Candida a.</i>	$8,0 \times 10^5$	0	0	0	0
	<i>A. brasiliensis</i>	$5,4 \times 10^5$	1.800	100	1	0
3 Raxal (Comparativo)	<i>St. aureus</i>	$5,4 \times 10^5$	0	0	0	0
	<i>Candida a.</i>	$8,0 \times 10^5$	0	0	0	0
	<i>A. brasiliensis</i>	$5,4 \times 10^5$	90	0	0	0
4 Lacurex (Comparativo)	<i>St. aureus</i>	$5,4 \times 10^5$	100	0	0	0
	<i>Candida a.</i>	$8,0 \times 10^5$	0	0	0	0
	<i>A. brasiliensis</i>	$5,4 \times 10^5$	220	10	0	0
5 C3 (ejemplo 1 de la invención)	<i>St. aureus</i>	$5,4 \times 10^5$	0	0	0	0
	<i>Candida a.</i>	$8,0 \times 10^5$	0	0	0	0
	<i>A. brasiliensis</i>	$5,4 \times 10^5$	0	0	0	0
6 H81 (ejemplo 2 de la invención)	<i>St. aureus</i>	$6,7 \times 10^5$	0	0	0	0
	<i>Candida a.</i>	$7,3 \times 10^5$	0	0	0	0
	<i>A. brasiliensis</i>	$3,7 \times 10^5$	0	0	0	0
7 D4 (Comparativo-vehículo solamente)	<i>St. aureus</i>	$6,7 \times 10^5$	610.000	350.000	126.000	0
	<i>Candida a.</i>	$7,3 \times 10^5$	1.200.000	1.100.000	930.000	610.000
	<i>A. brasiliensis</i>	$3,7 \times 10^5$	230.000	200.000	200.000	150.000

De los productos comerciales probados, LacUrex y Raxal fueron las más potentes. Raxal, sin embargo, no presenta la combinación de principios activos de la invención, y por lo tanto no es de esperar que tenga los efectos beneficiosos presentados anteriormente que pueden proceder de los principios activos. El efecto antimicrobiano observado en el caso de Raxal es probable que sea debido a los conservantes convencionales incluidos en la composición.

5

La composición C3 de la invención del ejemplo 1 presentaba una tasa de mortalidad muy rápida. La composición del ejemplo 2, es decir, H81, presentaba una tasa de mortalidad aún mayor. Como se puede apreciar, sólo las dos composiciones de la invención llevaron a cabo una matanza total de los microorganismos ensayados en tan sólo 1 hora.

10

#### Ejemplo 4

En este ejemplo se ensayó LacUrex frente a la composición de la invención del ejemplo 1, es decir, C3. Las dos composiciones ensayadas se aplicaron en los pies de tres personas diferentes de manera bilateral y al azar.

15

Después de diferentes intervalos de tiempo, se tomaron muestras entre los dedos de los pies para determinar la cantidad de microorganismos. El área de la muestra de la piel era de aproximadamente  $1 \text{ cm}^2$  para cada muestra tomada. Las muestras se tomaron con torundas de algodón estériles, que se colocaron a continuación en un líquido estéril para el análisis en el laboratorio de las bacterias aeróbicas (en las muestras no se detectaron ni hongos ni mohos).

20

Se tomó una muestra inicial en el área de la piel entre el dedo gordo y el dedo índice de cada pie de cada persona en el momento 0, es decir, justo antes de la aplicación de las dos formulaciones diferentes. Las formulaciones se aplicaron a continuación y los pies se dejaron secar al aire durante 30 minutos, es decir, sin calcetines en los pies.

Después de 30 minutos, se tomaron muestras de la zona de la piel entre el dedo índice y el dedo medio de cada pie de cada persona. Después de esto, los pacientes se pusieron calcetines limpios y los zapatos. Después de 2 horas se tomaron muestras de la siguiente zona de la piel entre el dedo medio y el cuarto dedo de cada pie de personas nº 2 y nº 3, después de 3 horas se tomaron muestras de la zona de la piel entre el cuarto dedo y el dedo pequeño del pie de las personas nº 2 y nº 3, y por último, después de 4,5 horas, se tomaron muestras de la zona de la piel entre el cuarto dedo y el dedo pequeño de cada pie de la persona nº 1.

Los resultados se resumen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Tiempo	Persona nº	C3 (UFC/muestra)	LacUrex (UFC/muestra)
<b>0</b>	1	3.000	1.600
	2	2.800	2.800
	3	2.800	1.400
<b>30 minutos</b>	1	<2	<2
	2	<2	<2
	3	4	1.800
<b>2 horas</b>	2	400	2.400
	3	6	2.000
<b>3 horas</b>	2	8	1.600
	3	90	3.000
<b>4,5 horas</b>	1	4	3.000

10 Como puede apreciarse en la Tabla 4 anterior, la recolonización de las bacterias en los pies en el caso de la formulación de la invención se redujo notablemente, y se mantuvo a un nivel próximo a cero durante todo el período de ensayo (4,5 horas), mientras que el recuento de bacterias volvió al valor inicial ya en un periodo de aproximadamente 2 horas (o posiblemente antes) después de la aplicación de LacUrex.

15 Por consiguiente, la formulación de la invención presenta un efecto antimicrobiano a largo plazo. Este efecto se cree que es debido a la combinación de principios activos de la invención, que puede ser menos volátil que los conservantes y agentes antimicrobianos utilizados en las formulaciones convencionales, y que, por tanto, producirán un efecto más prolongado.

20 Este efecto antimicrobiano a largo plazo hará adecuada la formulación de la invención para la curación de llagas, y hará que la frecuencia requerida de aplicación de la formulación a fin de lograr un efecto antimicrobiano dado sustancialmente reducido, con lo que se hace la formulación más apta para su uso por personas con una piel sensible, o de lo contrario sensibles al tratamiento de la piel por aplicación tópica de una formulación a la misma.

## Referencias

1. Buzek J., Ask B. REGULATION (EC) n° 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 November 2009 on cosmetic products. Official Journal of the European Union 2009: L342/59-L42/209.
2. Jacobi O.K. Moisture regulation in the skin. *Drug Cosmet. Ind.* 1959; 84:732- 812.
- 5 3. Middleton J. Development of a skin cream designed to reduce dry and flaky skin. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1974; 25:519-34.
4. Hellgren L., Larsson K. On the effect of urea on human epidermis. *Dermatologica* 1974; 149:89-93.
5. Ashton H., Frenk E., Stevenson C.J. *Therapeutics* XIII. Urea as a topical agent. *Br. J. Dermatol.* 1971;84: 194-96.
6. Kunz D., Brassfield TS. Hydration of macromolecules. II. Effects of urea on protein hydration. *Arch Biochem. Biophys.* 1971; 142:660-64.
- 10 7. Fritsch H., Stettendorf S., Hegemann L. Ultrastructural changes in onychomycosis during the treatment with bifonazole/urea ointment. *Dermatology* 1992; 185(1):32-6.
8. Swanbeck G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. *Acta Derm-Venereol.* (Stockh), 1968;48: 123-27.
- 15 9. Loden M. Clinical evidence for the use of urea. En: Lodén M, Maibach HI., editors. *Dry Skin and Moisturizers: Chemistry and function.* Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group 2006. págs. 211-25.
10. Lodén M. Prevention or promotion of dryness and eczema by moisturizers? *Expert Rev. Dermatol.* 2008;3(6):667-76.
11. Schmid-Grendelmeier P., Wyss M., Eisner P. Contact allergy to dexpanthenol. A report of seven cases and review of the literature. *Dermatosen* 1995;43: 175-78.
- 20 12. Final Report on the safety assessment of panthenol and pantothenic acid. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1987;6: 139-63.
13. Martindale: The Complete Drug Reference. London: *Pharmaceutical Press*; 2005.
14. Proksch E., Nissen H.P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation. *J. Dermatol. Treatm.* 2002; 13: 173-78.
- 25 15. Wehr R., Krochmal L., Bagatell F., W. R. A controlled two-center study of lactate 12% lotion and a petrolatum-based creme in patients with xerosis. *Cutis* 1986; 37:205-09.
16. Wehr R.F., Kantor I., Jones E.L., McPhee M.E. A controlled comparative efficacy study of 5% ammonium lactate lotion versus an emollient control lotion in the treatment of moderate xerosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991;25:849-51.
- 30 17. Rogers R.S., Callen J., Wehr R., Krochmal L. Comparative efficacy of 12% ammonium lactate lotion and 5% lactic acid lotion in the treatment of moderate to severe xerosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989;21 :714-16.
18. Green L., Cole G.W. A comparison study of 7.5% lactic acid cream and 12% lactic acid lotion in psoriatic patients with xerosis cutis. *Cos Derm.* 1994;7:44-45.
19. Dahl M.V., Dahl A.C. 12% lactate lotion for the treatment of xerosis. *Arch. Dermatol.* 1983; 119:27-30.
- 35 20. Vilaplana J., Coll J., Trullás C., Axón A., Pelejero C. Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm. Venereol.* (Stockh) 1992;72:28- 33.
21. Prall J.K., Theiler R.F., Bowser P.A., Walsh M. The effectiveness of cosmetic products in alleviating a range of skin dryness conditions as determined by clinical and instrumental techniques. *Int. J. Cosmet. Sci.* 1988; 8:: 159-74.
- 40 22. Ademola J., Frazier C., Kim S.J., Theaux C., Xaudez X. Clinical evaluation of 40 % urea and 12% ammonium lactate in the treatment of xerosis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002; 3:217-22.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición tópica que contiene.:
- 15 a 40% en peso de uno o más alfa-hidroxiácidos que comprenden ácido láctico y/o ácido glicólico en una cantidad total de al menos 10% en peso de la composición;
- 5 15 a 40% en peso de urea;
- 5 a 20% en peso de glicerol; y
- 5 a 20% en peso de pantenol,
- en un vehículo dermatológicamente aceptable, en donde la cantidad total de dicho(s) alfa-hidroxiácido(s), urea, glicerol y pantenol constituye desde el 40% hasta el 80% en peso de la composición.
- 10 2. La composición tópica de la reivindicación 1, que contiene:
- hasta el 30%, más preferiblemente hasta aproximadamente el 22,5% en peso de dichos uno o más alfa-hidroxiácidos;
- hasta el 25%, más preferiblemente hasta aproximadamente el 22,5% en peso de urea;
- hasta el 10%, más preferiblemente hasta aproximadamente el 7,5% en peso de glicerol; y
- 15 hasta el 10%, más preferiblemente hasta aproximadamente el 7,5% en peso de pantenol.
3. La composición tópica de la reivindicación 1 o 2, en donde el ácido láctico y/o el ácido glicólico está contenido en una cantidad de al menos 13% en peso, preferiblemente en una cantidad de al menos 14,5% en peso, y más preferiblemente en una cantidad de al menos 15% en peso.
- 20 4. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además ácido salicílico.
5. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además un conservante convencional y un alcohol graso.
6. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que está presente el retinol, o un derivado del mismo, seleccionado entre palmitato de retinilo, ácido retinoico y retinoato de retinilo.
- 25 7. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además alcohol behenílico.
8. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene además un agente estimulante de la circulación sanguínea seleccionado entre el grupo consistente en nicotinamida y ésteres de nocotinas.
- 30 9. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el vehículo es una emulsión.
10. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su utilización como medicamento.
11. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en el tratamiento de la piel hiperqueratósica asociada a la diabetes.
- 35 12. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en el tratamiento de la piel hiperqueratósica asociada a una afección médica seleccionada del grupo que consiste en el eccema de las manos, eccema atópico, ictiosis y psoriasis.
13. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su utilización en el tratamiento del acné.
- 40