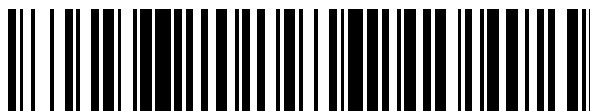


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 353**

51 Int. Cl.:

A61K 8/02 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61K 8/81 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2011** **E 11773857 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 2613755**

54 Título: **Mascarilla facial exfoliante de polivinilo para el tratamiento de afecciones cutáneas que comprenden una elevada concentración de ácido retinoico**

30 Prioridad:

10.09.2010 IT RM20100473

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

06.11.2015

73 Titular/es:

LABORATORI FARMACEUTICI KRYMI S.P.A.
(100.0%)
Piazza Bologna 22
00162 Roma, IT

72 Inventor/es:

CRIMI, ROCCO y
COZZI, RANIERO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 550 353 T3

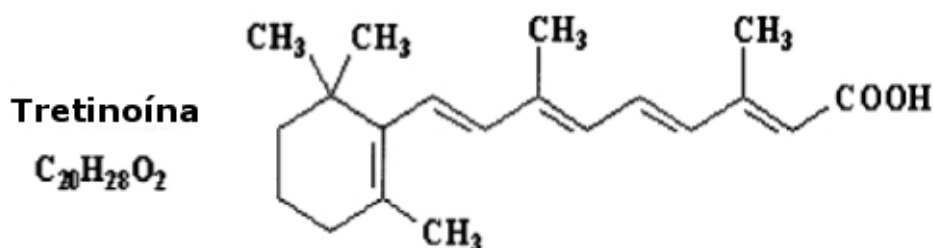
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Mascarilla facial exfoliante de polivinilo para el tratamiento de afecciones cutáneas que comprenden una elevada concentración de ácido retinoico

La presente invención se refiere a una composición, preferentemente en forma de mascarilla, que tiene una acción filmógena (efecto exfoliante) para uso profesional y doméstico, que contiene ácido retinoico (tretinoína) a una elevada concentración, para utilizarse en el tratamiento del acné, arrugas, hiperpigmentación, psoriasis y todas las imperfecciones ligadas a los trastornos de queratinización. En el alcance de la presente invención, por término ácido retinoico (o tretinoína) se entiende tanto ácido trans-retinoico como ácido cis-retinoico.

El ácido retinoico, un éster de vitamina A presente en la forma cis y en la forma trans en relación al doble enlace en la posición 13, es un polvo cristalino amarillo, prácticamente insoluble en agua, soluble en diclorometano, moderadamente soluble en éter, apenas soluble en etanol. Es sensible al aire, al calor y a la luz, especialmente en solución. Tiene la siguiente fórmula estructural, en la que las dos formas, trans y cis, no son diferentes.



Se sabe que el ácido trans-retinoico (tretinoína) se utiliza en preparaciones para uso tópico en el tratamiento del acné vulgar, acné comedoniano y acné papulo pustuloso debido a su acción normalizante de la queratinización del acroinfundíbulo y comedolisis promotora. Además, se sabe que el ácido retinoico exhibe diversas acciones biológicas, finalizadas para el tratamiento del fotoenvejecimiento, que induce un aumento del recambio de queratinocitos, neoangiogénesis y neosíntesis de fibras de colágeno (procolágeno tipo 1). En particular, la tretinoína demostró ser capaz de inducir, con un mecanismo dependiente de la dosis, una mejora clínica y la reducción o regresión de alteraciones histológicas típicas del fotoenvejecimiento (Kligman L.H.: *Prevention and repair of photoaging: sunscreens and retinoids*. Cutis, 43: 458-465, 1989 -- Torras H.: *Retinoids in aging*. Clin Dermatol, 14: 207-215, 1996.). Tras 3-6 meses de tratamiento con tretinoína, se observa una mejora clínica en la textura y laxitud de la piel, de arrugas, de discromías cutáneas. Además, la administración tópica del ácido trans-retinoico durante al menos 6 meses induce la reducción parcial de las alteraciones microscópicas, con un adelgazamiento de hiperqueratosis epidérmica, con un ajuste más compacto de la capa córnea, aumento de la capa granulosa, pérdida de atipia celular y restauración de la polaridad de queratinocitos, reducción de la pigmentación de la capa basal con una distribución más uniforme de melanosomas y, en la dermis, sin depositar fibras de colágeno. Uno de los mecanismos demostrados para el tratamiento y prevención del envejecimiento fotoinducido consiste en la inhibición de la síntesis de metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular dérmica. Los rayos UVB, por activación de la quinasa, estimulan la expresión de los protooncogenes c-jun y c-fos, que mediante la unión a un complejo proteínico, son a su vez capaces de activar el factor de transcripción nuclear AP-1 con una expresión génica en fibroblastos de collagenasa (MMP-1), de gelatinasa B (MMP-9) y de estromelisin (MMP-3), proteinasas que degradan la matriz extracelular. La tretinoína, mediante la inhibición de la formación AP-1, reduce los daños inducidos por UVB en la matriz extracelular dérmica.

Hasta la fecha, se disponen varios productos basados en ácido trans-retinoico, con concentraciones de dicho ácido que oscilan de 0,02 a 0,3% en peso. La razón de estos valores bajos radica en el hecho de que uno de los inconvenientes principales del ácido retinoico, además de su toxicidad y acción irritante, es la dificultad para introducirse en elevadas concentraciones y de forma homogénea en productos estables con el tiempo. La estabilidad física de las composiciones que contienen ácido retinoico es difícil de controlar, debido a la tendencia del ácido para precipitarse, incluso en corto plazo, en una forma microcristalina.

La presente invención propone composiciones a base de ácido retinoico mejoradas que superan los inconvenientes del estado de las composiciones de la materia. Según la invención, se obtienen composiciones con concentraciones de hasta el 8% en peso (ep) de ácido retinoico, con un valor preferente del 5%, y en particular un valor preferente del 2,5%, ventajosamente en forma de una mascarilla con efecto exfoliante, en la que la concentración de ácido retinoico además es homogénea y estable con el tiempo y el ácido no provoca toxicidad cutánea. Sin embargo, la mascarilla es agradable de usar y no provoca efecto irritante alguno mediante la aplicación local en la piel.

Los objetos de la presente invención son la composición de la reivindicación independiente 1 y el método de la reivindicación independiente 10; se establecen objetos adicionales en las reivindicaciones dependientes de las mismas. La composición según la presente invención descubre ventajosamente el uso terapéutico y cosmético en

forma de mascarilla. Por término "mascarilla", en el alcance de la presente invención, ha de entenderse la composición de la invención formada según las necesidades del sitio específico de aplicación en el cuerpo, tal como cara, cuello, etc. La composición de la invención implica varias ventajas en comparación con otras formas de administración, tales como:

- gran facilidad de control y aplicación en las partes cutáneas que se van a tratar;
- ausencia de toxicidad debido a la presencia de alcohol polivinílico, que es capaz de crear una barrera superficial que previene la absorción de ácido retinoico en el periodo de aplicación, elimina todos los riesgos potenciales de toxicidad relacionada con el mismo;
- ausencia de irritación cutánea, gracias a la relación tiempo-dosis que permite administrar una dosis elevada de tretinoína durante un tiempo limitado (aproximadamente 20 minutos).

Según la invención, la estabilidad del ácido trans- o 13-cis retinoico a elevadas concentraciones se obtiene mediante la presencia en la fórmula de octildodecanoato de octildodecilo (BIOSIL BASIC C-38), éster GUEBERT altamente ramificado, obtenido a partir de un alcohol Guebert y un ácido Guebert. Gracias a su estructura química, posee un perfil de estabilidad interesante. Al igual que otros ésteres, es insoluble en agua aunque soluble en isopropanol y ciclometicona. Preferentemente, la relación en peso entre el ácido trans- o 13-cis retinoico y octildodecanoato de octildodecilo (BIOSIL BASIC C-38), debe comprenderse entre 1:4 y 1:8.

El agente gelificante que permite obtener la viscosidad deseada es el alcohol polivinílico, cuya concentración en peso se comprende entre 5% y 15%.

El método de producción de la cuestión objeto de la composición de la presente invención es la siguiente. En un recipiente adecuado, se predisponen EDTA disódico, polímero cruzado de acrilatos/alquil acrilato C10-30, alcohol polivinílico, propilenglicol en agua de producción calentada a 70 °C. En un recipiente distinto, se precalienta octildodecanoato de octildodecilo (BIOSIL BASIC C-38) a 40 °C, a continuación se añade ácido retinoico o 13-cis retinoico y se homogeniza mediante una turbina que tiene una velocidad controlada. Al final de esta etapa, el compuesto obtenido se añade a la fase precedente, llevando a cabo una agitación gradual y constante. Por último, se añaden ácido salicílico presolubilizado en alcohol etílico desnaturizado e imidazolidinil urea predisuelta en una pequeña cantidad de agua desionizada. Al final de las etapas, el compuesto se deja en agitación constante hasta que se consigue la viscosidad deseada.

La composición según la invención, preferentemente en forma de mascarilla vinílica obtenida de este modo, se destina para:

- 1) luchar contra el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o no fotoinducido, para reducir las pigmentaciones o queratosis actínica, arrugas, estrías de distensión;
- 2) tratamiento de las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de queratinización (acné en sus diferentes formas, ictiosis, psoriasis, dermatitis, xerosis);
- 3) tratamiento de las proliferaciones dérmicas o epidérmicas (verrugas);
- 4) tratamiento de la dermatosis o ampollas.

El tratamiento consiste en la aplicación uniforme de la mascarilla, con un movimiento circular del centro hacia el exterior, dicha mascarilla se deja secar durante 30 min. Tan pronto como se seque, la mascarilla debe retirarse uniformemente con un movimiento de arriba abajo, con la ayuda, al final de la etapa, de un disco de algodón impregnado con aceite detergente adecuado para eliminar con precisión cualquier rastro de la mascarilla. El tratamiento se repite semanalmente durante al menos 4-5 semanas, a partir de ese momento se aconseja una sesión de mantenimiento cada 30-40 días. Se proporcionará a continuación un ejemplo de composición de mascarilla vinílica según la invención, a modo de ilustración y sin ningún fin limitativo:

Nº	Ingrediente	Cantidad en 100 g de gel
1	Agua	57,37 g
2	EDTA disódico	0,07 g
3	Imidazolidinil urea	0,20 g
4	Polímero cruzado de acrilatos/alquil acrilato C10-30	0,53 g
5	Alcohol polivinílico	10,00 g
6	Propilenglicol	3,33 g
7	Ácido retinoico (tretinoína)	2,50 g
8	Octildodecanoato octildodecil (BIOSIL BASIC C-38)	10,00 g
9	Alcohol desnaturizado	16,00 g
10	Ácido salicílico	0,80 g

La mascarilla tiene las siguientes características de referencia químico-físicas:

pH comprendido en el intervalo	3,5-4,5
viscosidad comprendida entre	15000 -23000 mpa
densidad comprendida entre	0,97 ml-1,01 ml
título de ácido retinoico en 100 g de gel	2,25 g-2,75 g

Las pruebas llevadas a cabo en esta mascarilla - y presentadas a continuación - pusieron de relieve las siguientes propiedades:

- 1) ausencia de penetración en la piel de ácido retinoico durante el periodo de aplicación
- 2) ausencia de irritación en la piel
- 3) ausencia de citotoxicidad de contacto directo
- 4) ausencia de sensibilización alérgica

Ejemplo 1 - Evaluación de la ausencia de permeabilidad cutánea de ácido retinoico durante el periodo de aplicación mediante la determinación ex vivo de la cantidad acumulada en la piel de la tretinoína contenida en la mascarilla polivinílica

Se llevó a cabo un estudio *ex vivo* de la cantidad acumulada en la piel de ácido retinoico contenida en la mascarilla polivinílica en el Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Milán. El objetivo del trabajo fue la evaluación del efecto barrera por alcohol polivinílico para la absorción percutánea del ácido trans-retinoico en condiciones convencionales del uso de la mascarilla. Se sometió a ensayo una muestra de mascarilla polivinílica que contiene ácido trans-retinoico al 2,5% (Lote N° P10044). La membrana se preparó utilizando piel de origen humano, que es la más apropiada para prever la absorción *in vivo*. Se sabe que la barrera de la piel contra la permeabilidad de sustancias exógenas mediante la difusión pasiva consiste principalmente en la capa córnea, la absorción se evalúa utilizando como membrana la capa endotelial de la córnea (CEC) obtenida mediante separación mecánica de la dermis de la piel.

Resultados - Se llevaron a cabo análisis preliminares que demostraron que las composiciones analizadas no contenían productos capaces de interferir en la determinación cuantitativa del ácido retinoico. La diferencia en las cantidades de tretinoína acumulada en las membranas durante los dos tiempos de exposición, se presenta en la siguiente tabla 1; no es significativa, por lo tanto, es evidente cómo la barrera formada por el alcohol polivinílico interfiere, al inhibir la absorción percutánea del ácido trans-retinoico y por lo tanto sus efectos sistémicos no deseados, se presentan en su lugar en productos que carecen de dicha barrera y que los contienen.

Tabla 1: Cantidad de tretinoína acumulada en la CEC, expresada como $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ y% p/p con respecto a la cantidad aplicada (n=3, promedio $\pm$ d.e.).

	Tiempo de exposición	
	30 min	60 min
Tretinoína ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	1,32 $\pm$ 1,01	1,63 $\pm$ 0,23
Tretinoína (% p/p)	1,15 $\pm$ 0,84	1,38 $\pm$ 0,12

Ejemplo 2 - Ausencia de irritación cutánea en la mascarilla polivinílica

En el producto que se está analizando, una "mascarilla polivinílica" fabricada según las formas y porcentajes descritos en la invención, se llevó a cabo un estudio toxicológico con el fin de proporcionar los datos necesarios para la evaluación de la toxicidad local en el nivel cutáneo, mediante el ensayo de irritación en la piel según la norma EN ISO 10993-10:2002.

La mascarilla polivinílica (Lote N° 090709 G) se aplicó como tal en la piel intacta de 3 conejos albinos durante un periodo de 4 horas. Al final de las detecciones, se descubrió un índice de irritación primaria igual a 0,11. Las reacciones se observaron 1 h después de la retirada de la gasa, y de nuevo a las 24, 48 y 72 horas después de la exposición. A partir de los resultados obtenidos, interpretados según lo establecido en la norma EN ISO 10993-10:2002, el producto debe considerarse como no irritante para la piel.

Ejemplo 3 - Evaluación de la citotoxicidad

En el producto que se está analizando, una "mascarilla polivinílica" fabricada según las formas y porcentajes descritos en la invención, se llevó a cabo una evaluación del efecto citotóxico, mediante la evaluación de la citotoxicidad sobre agar según la norma EN ISO 10993-5:2009. El ensayo de citotoxicidad se realizó utilizando una confluencia de cultivo de células BalbC 3T3 en la fase exponencial de crecimiento. Tras 24 h de incubación, se observó el cultivo celular con el fin de evaluar las reactividades biológicas. Los resultados ponen de relieve que, en los pocillos tratados con el producto que se está examinando, el grado detectado de reactividad del área limitada

bajo la sustancia que se está examinando no fue superior a 2. A partir de los resultados obtenidos, interpretados según lo establecido en la norma EN ISO 10993-10:2002, el producto que se está examinando debe considerarse como no citotóxico.

Ejemplo 4 - *Prueba de hipersensibilidad retardada*

En el producto que se está analizando, una "mascarilla polivinílica" fabricada según las formas y porcentajes descritos en la invención, se llevó a cabo un estudio toxicológico con el fin de proporcionar los datos necesarios para la evaluación de la toxicidad local en el nivel cutáneo, mediante el ensayo de la prueba de maximización en conejillos de indias según la norma EN ISO 10993-5:2009. Para el ensayo previamente mencionado, se utilizaron 15 conejillos de indias, de los cuales 10 se trataron con el producto que se está analizando y 5 se utilizaron como control. La prueba de hipersensibilidad retardada consiste en una fase de sensibilización y una fase desencadenante. Tras 48 h y 72 h del inicio de la fase desencadenante, se evaluaron las reacciones de los animales tratados y de control. No se detectó nada anormal en los animales tratados y de control. A partir de los resultados obtenidos, interpretados según lo establecido en la norma EN ISO 10993-10:2002, el producto debe definirse como no sensibilizante.

Se llevó a cabo asimismo la siguiente determinación químico-física.

Ejemplo 5 - *Determinación de la estabilidad y uniformidad de la concentración del ácido trans-retinoico en la mascarilla polivinílica*

Se llevó a cabo un estudio comparativo para la determinación, la estabilidad y la uniformidad de la concentración del ácido trans-retinoico en la mascarilla polivinílica, mediante cromatografía, en el Departamento de Ciencias Farmacológicas de la Universidad de los Estudios de Milán. Se analizaron dos lotes de mascarilla polivinílica, que contienen la misma concentración de ácido trans-retinoico (2,5%) solubilizados en diferentes ésteres, respectivamente octildodecanoato de octildodecilo (BIOSIL BASIC C-38) para el lote N° P10044 (invención) y Peg-7 gliceril cocoato (CETIOL HE SPECIAL) para el lote N° 120209 (comparación). Se llevaron a cabo análisis preliminares, que demostraron que las composiciones analizadas no contenían productos capaces de interferir en la determinación cuantitativa de ácido retinoico. En lo sucesivo, se describe la metodología utilizada: se realiza el análisis cuantitativo del ácido trans-retinoico mediante HPLC (HP1100, Chemstations Hewlett Packard, EE.UU.).

Condiciones operativas: columna en fase inversa: LiChrospher C18 100 RP-18E, 125x4,0 mm, 5 µm. Fase móvil: solución de 81 volúmenes de etanol y 19 de tampón fosfato (25 mM, pH 2,5), mantenida a una temperatura de 40 °C. La fase móvil se desgasificó y se filtró antes de su uso. Flujo: 1ml/min. Detector: UV-VIS ajustado a 353 nm. Volumen de inyección: 20 µl. Tiempo de retención: 13,5 min. Para la calibración, se utilizaron las soluciones convencionales de tretinoína en la fase móvil, en el intervalo de concentración de 0,2-20 µg/ml.

Para cada registro de lote, se realizaron muestreos con los siguientes modos:

- muestreo 1: sin mezcla, a partir de un punto superficial de la masa;
- muestreo 2: sin mezclar, a partir de un punto interno en la masa;
- muestreo 3: tras la agitación homogénea.

RESULTADOS: Se descubrió que el contenido determinado experimentalmente del ácido trans-retinoico en la mascarilla polivinílica identificado por el lote 120209 (control) se comprendía entre 4,1 y 1,9% $\pm$ 0,1% en p/p en relación con el sitio de recogida, mientras que el fabricante había declarado un contenido homogéneo igual al 2,5%. Se descubrió que el contenido de ácido trans-retinoico, determinado experimentalmente en el lote P10044 según la invención, era igual a 2,4 $\pm$ 0,1% en p/p, en conformidad con lo que había declarado el fabricante, igual a 2,5% en todos los sitios de recogida. Lo precedente demuestra la escasa homogeneidad del producto de control, lo que hace difícil su aplicación debido a la variabilidad de la composición; esta última tiende a dividirse aleatoriamente en zonas con diferentes concentraciones, haciendo imposible una correcta aplicación de la mascarilla debido a los problemas de toxicidad del ácido retinoico puestos en relieve previamente. Al contrario, la mascarilla según la invención tiene la homogeneidad de la concentración que permite una aplicación más segura, más fácil y más efectiva de la misma. Además, como se pone de relieve en la siguiente tabla, la concentración de ácido retinoico de la mascarilla según la invención permanece constante durante 24 meses (vida útil), mientras que la del producto de control disminuye rápidamente, como se destaca en las siguientes Tablas 2 y 3, que presentan pruebas de estabilidad a largo plazo de las composiciones según la invención (Tabla 2) y composiciones según el estado de la técnica (Tabla 3). Un análisis comparativo de los resultados pone de relieve cómo las composiciones según el estado de la técnica no cumplen las especificaciones tras un año de almacenamiento, mientras que las composiciones según la invención cumplen las especificaciones hasta 24 meses (cada paso entre T sucesivos indica una diferencia de 6 meses). Puede concluirse que el uso de octildodecanoato de octildodecilo (composiciones de la Tabla 2) a diferencia de otros ésteres hace la concentración de ácido trans-retinoico en la mascarilla polivinílica estable y homogénea incluso a elevadas concentraciones y con larga vida útil.

ES 2 550 353 T3

Tabla 2

Estabilidad acelerada	MESES					ESPECIFICACIONES
Lote P10044 (invención)	T0	T1	T2	T3	T6	
Título de ácido retinoico (muestreo 1)	2,42	2,40	*	2,31	2,43	2,25-2,75%
Título de ácido retinoico (muestreo 2)	2,40	2,38	*	2,38	2,39	
Título de ácido retinoico (muestreo 3)	2,45	2,43	*	2,40	2,42	

Tabla 3

Estabilidad acelerada	MESES					ESPECIFICACIONES
Lote P120209 (control)	T0	T1	T2	T3	T6	
Título de ácido retinoico (muestreo 1)	4,21	1,90	x	x	X	2,25-2,75%
Título de ácido retinoico (muestreo 2)	2,10	2,75	x	x	x	
Título de ácido retinoico (muestreo 3)	3,22	3,99	x	x	x	

Leyenda:
T= corresponde a 6 meses; estabilidad a largo plazo y por lo tanto un periodo total de 24 meses, T0 a T6
Especificaciones= intervalo de aceptabilidad de la concentración de ácido retinoico en el producto
Muestreo 1= masa superficial
Muestreo 2= masa interior
Muestreo 3= tras la agitación homogénea
X= producto descubierto fuera de especificaciones
* = es este caso no es necesario llevar a cabo pruebas en el tiempo T2 (12 meses) pero se lleva a cabo directamente en el tiempo T3 (18 meses) y T6 (24 meses).

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende ácido retinoico y alcohol polivinílico, caracterizada por que contiene 1-8% en peso de ácido retinoico y 8-15% en peso de octildodecanoato de octildodecilo en relación con el peso total de la composición.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el octildodecanoato de octildodecilo se presenta en una relación comprendida entre 1:4 y 1:8 respecto a la concentración en peso del ácido retinoico.
3. La composición según al menos una de las reivindicaciones precedentes, en la que el alcohol polivinílico se contiene en una relación comprendida entre 5 y 15% en peso en relación con el peso total de la composición.
4. La composición según al menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que su viscosidad se comprende entre 15000 y 23000 mpa, y por que su pH se comprende entre 3 y 5.
5. La composición según al menos una de las reivindicaciones precedentes, que comprende además alcohol etílico desnaturalizado en una relación de entre 10 y 30% en peso en relación con el peso total de la composición.
6. La composición según al menos una de las reivindicaciones precedentes, en forma de mascarilla.
7. La composición según al menos una de las reivindicaciones precedentes, para su uso en el tratamiento del acné y la psoriasis.
8. Uso de la composición según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento cosmético no terapéutico de arrugas, hiperpigmentación y todas las imperfecciones ligadas a trastornos de queratinización.
9. Un método de producción de la composición según las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las siguientes etapas:
 - a. predisponer alcohol polivinílico y EDTA disódico, polímero cruzado de acrilatos/alquil acrilato C10-30, propilenglicol en el agua de producción a una temperatura comprendida entre 60 y 80 °C;
 - b. precalentar, en un recipiente distinto, octildodecanoato de octildodecilo a 40 °C, al que se añade gradualmente ácido retinoico o 13-cis retinoico y se homogeniza con una turbina que tiene una velocidad controlada;
 - c. añadir la mezcla de la etapa b) al recipiente de la etapa a) con una agitación gradual y constante;
 - d. añadir a la mezcla de la etapa c) ácido salicílico presolubilizado en alcohol etílico desnaturalizado e imidazolidinil urea predisuelta en una pequeña cantidad de agua desionizada;
 - e. agitar constantemente la mezcla de la etapa d) hasta que se obtenga una viscosidad comprendida entre 15000 y 23000 mpa.