

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 776**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2008 E 08759934 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2164482**

54 Título: **Combinación consistente en ácido pirrolidono-5-carboxílico y al menos un compuesto de citrulina, arginina y asparraguina y su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica**

30 Prioridad:

22.05.2007 FR 0755186
29.05.2007 US 924712 P

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

23.12.2015

73 Titular/es:

GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
2400 ROUTE DES COLLES LES TEMPLIERS
06410 BIOT, FR

72 Inventor/es:

VOEGEL, JOHANNES;
AT, EMMANUELLE y
ROSIGNOLI, CARINE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 554 776 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

Combinación consistente en ácido pirrolidono-5-carboxílico y al menos un compuesto de citrulina, arginina y asparraguina y su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica

5 La presente invención se relaciona con combinaciones que resultan particularmente adecuadas para el tratamiento y/o la prevención de la dermatitis atópica.

10 La dermatitis atópica, también llamada eczema, es una afección de la epidermis que afecta a un gran número de individuos, incluyendo niños y adolescentes. En Europa, aproximadamente un 10% de niños y un 20% de la población resultan afectados, habiéndose producido un aumento en el número de casos a lo largo de las últimas décadas.

15 La dermatitis atópica aparece en individuos genéticamente predispuestos a la atopia y a las manifestaciones de la atopia, a saber, asma, rinitis alérgica y alergias. Esta enfermedad crónica de la piel, que es de naturaleza inflamatoria, se debe a interacciones complejas entre las predisposiciones genéticas del individuo y factores ambientales. Muchos estudios genéticos se han centrado en los mecanismos inmunológicos.

20 La dermatitis atópica es una afección común en individuos de ambos sexos, con frecuencia a partir de los tres meses de edad, que se caracteriza por brotes repetidos de eczema sobre la piel caracterizados por lesiones secas, escamosas y muy pruriginosas. Se ha observado que la sequedad de la piel es uno de los factores predominantes en la generación de la dermatitis atópica. Recientemente, se ha estudiado la influencia de una deficiencia de la barrera epitelial. En particular, Palmer *et al.* (Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* Abril de 2006; 38(4):441-6) y Weidinger *et al.* (Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol.* Julio de 2006; 118(1):214-9) informan de que ciertas variantes del gen codificante de la filagrina, una proteína de la barrera epitelial, son factores predisponentes para la dermatitis atópica. Más aún, Seguchi *et al.* y Jensen *et al.* han demostrado que se produce una expresión reducida de la filagrina en la piel de individuos afectados por dermatitis atópica (Jensen JM. *et al.*, Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* Junio de 2004; 122(6):1423-31; Seguchi T. *et al.*, Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch Dermatol Res.* Julio de 1996; 288(8):442-6).

35 Siguiendo su función estructural, la filagrina se destruye en el estrato córneo y libera la reserva de aminoácidos libres, que tiene un papel importante en la hidratación de la piel. Habría que considerar, por lo tanto, las observaciones de Palmer *et al.* y de Weidinger *et al.* en relación a la disminución de la hidratación del estrato córneo en la dermatitis atópica, tal como han observado Tagami *et al.* (Decreased hydration state of the stratum corneum and reduced amino acid content of the skin surface in patients with seasonal allergic rhinitis. *Br J Dermatol.* Octubre de 1998; 139(4):618-21).

40 Además de los veinte aminoácidos naturales que se incorporan a la filagrina en el momento de la etapa de traducción, habría que hacer notar que la citrulina, el ácido urocánico y el ácido pirrolidono-5-carboxílico, que son productos correspondientes a derivados de aminoácidos, están los tres también presentes en los hidrolizados de filagrina. Cuando se destruye la filagrina, estos tres compuestos se liberan junto con los aminoácidos en forma de monómeros y constituyen componentes importantes de la reserva de "aminoácidos libres" que se encuentra en el estrato córneo (Scott IR, Harding CR, Barrett JG. Histidine-rich protein of the keratohyalin granules. Source of the free amino acids, urocanic acid and pyrrolidone carboxylic acid in the stratum corneum. *Biochim Biophys Acta.* 28 de octubre de 1982; 719(1):110-7; Horii I *et al.* Histidine-rich protein as a possible origin of free amino acids of stratum corneum. *J Dermatol.* Febrero de 1983; 10(1):25-33; Scott IR, Harding CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol.* Mayo de 1986; 115(1):84-92).

55 Varias publicaciones proponen el uso de ácido pirrolidonocarboxílico como agente humectante en composiciones emolientes para tratar la dermatitis atópica (Takaoka, JP2004168763; Fukiya, JP2002053428; Nakamura y Takada, JP61215307, JP61215308 y JP62267215). Harano *et al.*, en la solicitud de patente WO2005077349, por su parte, proponen, entre otros componentes, el uso de citrulina o de ciertos aminoácidos (glicina, metionina, alanina) para tratar la dermatitis atópica. Nenoff *et al.* (Topically applied arginine hydrochloride. Effect on urea content of stratum corneum and skin hydration in atopic eczema and skin aging; *Hautarzt* Enero de 2004; 55(1):58-64) describen el uso de clorhidrato de arginina en la dermatitis atópica con el fin de reconstituir la deficiencia de urea que se observa en esta afección patológica. Observan un mejoramiento en los síntomas de la piel seca. Más aún, con el fin de mejorar la dermatitis atópica, Tezuka y Tezuka (JP08020525) han propuesto champús que contienen un complejo de montmorillonita sódica con un agente humectante, el cual puede ser él mismo urea, aminoácidos, proteínas, ácido pirrolidonocarboxílico o un hidrolizado de las proteínas de la seda.

En este contexto, donde existe necesidad de nuevos tratamientos para la dermatitis atópica, los inventores aportan nuevas soluciones proponiendo combinaciones de compuestos, más particularmente composiciones farmacéuticas o dermatológicas, que hacen posible compensar, en mayor grado, la deficiencia de la barrera epitelial. De hecho, la aplicación de una combinación o composición que contiene ácido pirrolidono-5-carboxílico y al menos un compuesto seleccionado entre citrulina, arginina y asparraguina, en forma racémica o isomérica, y también sus sales, tiene una acción humectante sobre esta parte de la piel, con lo que se obtiene un efecto significativo para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Las combinaciones o composiciones según la invención son particularmente adecuadas para el tratamiento de la dermatitis atópica o eczema, tanto en adultos como en niños.

Es un objeto de la presente invención, por lo tanto, una combinación de ácido pirrolidono-5-carboxílico con al menos uno de los compuestos seleccionados entre citrulina, arginina y asparraguina, en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales, para uso en el tratamiento y/o la prevención de la dermatitis atópica.

La combinación según la invención significa, en particular, que dichos compuestos combinados están presentes en una y la misma composición.

Es también un objeto de la invención el uso de ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con al menos uno de los compuestos seleccionados entre citrulina, arginina y asparraguina, en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o la prevención de la dermatitis atópica. Es un objeto de la presente invención más particularmente el uso de ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con citrulina, o el uso de ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con arginina, o el uso de ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con asparraguina, o el uso de ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con citrulina y arginina, o el uso de ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con citrulina y asparraguina, o el uso de ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con arginina y asparraguina, o el uso de ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con citrulina, arginina y asparraguina, en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la dermatitis atópica.

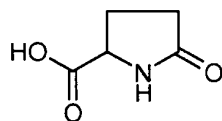
La presente invención también se relaciona con una composición que incluye, en un soporte farmacéuticamente aceptable, ácido pirrolidono-5-carboxílico y al menos un compuesto seleccionado entre citrulina, arginina y asparraguina, en forma racémica o isomérica, y/o sus sales.

La composición según la divulgación puede ser farmacéutica, dermatológica o cosmética.

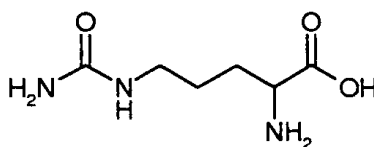
Es también un objeto de la presente invención el uso de la composición según la invención en la preparación de un medicamento para uso en la prevención y/o el tratamiento de la dermatitis atópica (o eczema).

El término "soporte fisiológicamente aceptable" pretende significar un soporte compatible con la piel humana.

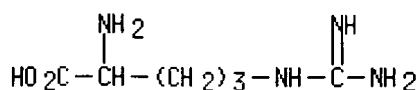
El ácido pirrolidono-5-carboxílico en forma L o D o D,L corresponde a la fórmula siguiente:



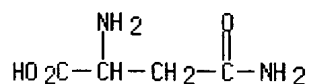
La citrulina en forma L o D o D,L corresponde a la fórmula siguiente:



La arginina en forma L o D o D,L corresponde a la fórmula siguiente:



La asparraguina en forma L o D o D,L corresponde a la fórmula siguiente:



5 El término "isómero" pretende significar, en particular, las formas D o L del ácido pirrolidono-5-carboxílico, de la citrulina, de la arginina o de la asparraguina. El término "racémico" pretende significar una mezcla de estas formas D y L, también llamadas forma D,L.

10 Las sales de los compuestos según la invención comprenden sales con bases orgánicas o inorgánicas, por ejemplo las sales de metales alcalinos, tales como las sales de litio, las sales de sodio y las sales de potasio; las sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de magnesio y las sales de calcio; las sales de zinc, y las sales de aminas orgánicas, tales como morfolina y piperazina.

15 Las sales de citrulina, las sales de arginina y las sales de asparraguina pueden también estar en forma de malatos, cloruros, trifluoroacetatos, hidrógeno sulfatos, sulfatos y dihidrofosfatos.

20 Preferiblemente, la composición según la invención, como se ha definido anteriormente, comprende ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con citrulina o ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con arginina o ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con asparraguina, o ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con arginina y asparraguina, o ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con citrulina y asparraguina, o ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con citrulina y arginina, o ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con citrulina, arginina y asparraguina, en forma racémica o isomérica, y/o una sal de los mismos.

25 La cantidad de ácido pirrolidono-5-carboxílico, de citrulina, de arginina o de asparraguina en forma racémica o isomérica, o de una sal de los mismos, que se puede usar en las composiciones según la invención depende, por supuesto, del efecto deseado y de la dosificación, según el paciente que haya de ser tratado y el método de administración, y puede, por lo tanto, variar en gran medida. En general, el ácido pirrolidono-5-carboxílico, la citrulina, la arginina y la asparraguina estarán presentes en una cantidad suficiente para obtener la hidratación deseada y un efecto significativo sobre la disminución de las manifestaciones cutáneas en la dermatitis atópica.

30 Preferiblemente, la composición tiene una cantidad de cada compuesto de entre el 0,001% y el 15% en peso, preferiblemente de entre el 0,01% y el 10% en peso y más preferiblemente de entre el 0,5% y el 5% en peso, en relación al peso total de la composición.

35 Para dar un orden de magnitud:

- el ácido pirrolidono-5-carboxílico en forma racémica o isomérica, o una sal del mismo, cuando está presente en la composición, puede representar de un 0,001% a un 15% (m/m), preferiblemente de un 0,01% a un 10% (m/m) y más preferiblemente de un 0,5% a un 5% (m/m) de la composición;
- la citrulina en forma racémica o isomérica, o una sal de la misma, cuando está presente en la composición, puede representar de un 0,001% a un 15% (m/m), preferiblemente de un 0,01% a un 10% (m/m) y más preferiblemente de un 0,5% a un 5% (m/m) de la composición;
- la arginina en forma racémica o isomérica, o una sal de la misma, cuando está presente en la composición, puede representar de un 0,001% a un 15% (m/m), preferiblemente de un 0,01% a un 10% (m/m) y más preferiblemente de un 0,5% a un 5% (m/m) de la composición;
- la asparraguina en forma racémica o isomérica, o una sal de la misma, cuando está presente en la composición, puede representar de un 0,001% a un 15% (m/m), preferiblemente de un 0,01% a un 10% (m/m) y más preferiblemente de un 0,5% a un 5% (m/m) de la composición.

50 Estos porcentajes son porcentajes en masa en relación a la masa total de la composición (m/m).

55 La composición según la invención es generalmente adecuada para aplicación tópica a la piel y, por lo tanto, contiene un medio fisiológicamente aceptable, es decir, un medio que es compatible con la piel. Las composiciones según la invención incluyen un soporte fisiológicamente aceptable o al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, seleccionado según la forma dermatológica o farmacéutica deseada.

60 La composición según la invención está preferiblemente en una forma adecuada para aplicación tópica a la piel. Por ejemplo, puede estar en forma de una solución oleosa eventualmente gelificada, de una dispersión eventualmente bifásica de tipo loción, de una emulsión obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (Ac/Ag) o viceversa (Ag/Ac) o de una triple emulsión (Ag/Ac/Ag o Ac/Ag/Ac), o de una dispersión vesicular de tipo iónico y/o no iónico. También puede estar en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o vesículas, que pueden ser lipídicas o poliméricas o de hidrogeles, para liberación controlada. Esta composición tópica puede estar en forma

anhidra, en forma acuosa o en forma de emulsión. Estas composiciones son preparadas según los métodos habituales. Según esta invención, se usa preferiblemente una composición en forma de una emulsión obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (Ac/Ag).

5 Esta composición puede ser más o menos fluida y puede estar en forma de bálsamos, emulsiones, cremas, leches, ungüentos, compresas impregnadas, syndets, soluciones, sueros, geles, sprays o aerosoles, espumas, suspensiones, lociones o barras. Las composiciones en forma de emulsión son, no obstante, preferidas.

10 Las composiciones farmacéuticas, preferiblemente dermatológicas, descritas anteriormente pueden contener aditivos inertes o incluso aditivos farmacodinámicamente activos, o combinaciones de estos aditivos. De un modo conocido, la composición usada según la invención puede, por lo tanto, contener aditivos que sean habituales en el campo de las composiciones tópicas, tales como agentes gelificantes hidrofílicos o lipofílicos, agentes conservantes, tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico, agentes humectantes adicionales, calmantes, antioxidantes, solventes, filtros de UV-A y UV-B, agentes hidratantes, estabilizantes, reguladores de la humedad, reguladores del pH, modificadores de la presión osmótica o emulsionantes.

15 Las cantidades de estos diversos adyuvantes son las convencionalmente utilizadas en el campo considerado, y por ejemplo son del 0,01% al 20% de la masa total de la composición. Dependiendo de su naturaleza, estos adyuvantes pueden ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa o en las vesículas. En cualquier caso, estos adyuvantes, y también sus proporciones, serán seleccionados de manera que no se perjudiquen las propiedades deseadas de los agentes humectantes utilizados según la invención.

20 Cuando la composición utilizada según la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar del 5% al 80% en peso, y preferiblemente del 5% al 50% en peso, en relación al peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión son seleccionados entre los convencionalmente empleados en el campo considerado. El emulsionante y el coemulsionante están presentes en la composición en una proporción del 0,3% al 30% en peso, y preferiblemente del 0,5% al 20% en peso, en relación al peso total de la composición.

25 Como aceites que pueden ser utilizados en la invención, se pueden mencionar aceites minerales (jalea líquida de petróleo), aceites de origen vegetal (aceite de aguacate, aceite de soja), aceites de origen animal (lanolina), aceites sintéticos (perhidroescualeno), aceites de silicona (ciclometicona) y fluoroaceites (perfluoropolíéteres). También se pueden usar como grasas alcoholes grasos (alcohol cetílico), ácidos grasos y ceras (cera de carnauba, ozocerita).

30 Como emulsionantes y coemulsionantes que pueden ser utilizados en la invención, se pueden mencionar, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, tales como el estearato de PEG-100, y ésteres de ácidos grasos de glicerol, tales como el estearato de glicerilo.

35 Como agentes gelificantes hidrofílicos, se pueden mencionar, en particular, los polímeros carboxivinílicos (carbómeros), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilato/alquilacrilato, las poliácilamidas, los polisacáridos, las gomas naturales y las arcillas, y, como agentes gelificantes lipofílicos, se pueden mencionar las arcillas modificadas, tales como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos, la sílice hidrofóbica y los polietilenos.

40 Como antioxidante, se pueden mencionar el α -tocoferol, el butilhidroxianisol o el butilhidroxitolueno, la superóxido dismutasa, el ubiquinol o ciertos agentes quelantes de metales.

El término "agente humectante adicional" quiere significar:

50 o bien un compuesto que actúa sobre la función de barrera, con el objetivo de mantener la hidratación del estrato córneo, o bien un compuesto oclusivo. Se pueden mencionar las ceramidas, los compuestos basados en esfingoides, las lecitinas, los glicoesfingolípidos, los fosfolípidos, el colesterol y sus derivados, los fitoesteroles (estigmasterol, beta-sitosterol, campesterol), los ácidos grasos de 12 a 20 carbonos de longitud, los ácidos grasos esenciales, el 1,2-diacilglicerol, la 4-cromanona, los triterpenos pentacíclicos, tales como el ácido ursólico, la jalea de petróleo y la lanolina, el glicerol, el PEG 400, la tiamorfolinona y sus derivados y la urea;

55 o bien un compuesto que aumenta directamente el contenido acuoso del estrato córneo, tal como la trealosa y sus derivados, el ácido hialurónico y sus derivados, el glicerol, el pentanodiol, el pidolato de sodio, el xilitol, el lactato de sodio, el poliácilato de glicerol, la ectoína y sus derivados, el quitosano, los oligosacáridos, los polisacáridos o los carbonatos cíclicos.

60 Entre los materiales de partida que son eficaces como calmantes, se pueden mencionar, de manera no limitativa, los siguientes principios activos: los triterpenos pentacíclicos, tales como el ácido beta-glicirretínico y sus sales y/o sus derivados (ácido glicirretínico monoglucurónido, glicirretinato de estearilo, ácido 3-estearoilglicirretínico), ácido

ursólico y sus sales, ácido oleanólico y sus sales, ácido betulínico y sus sales; extractos de *Paeonia suffruticosa* y/o *lactiflora*, de *Rosmarinus officinalis*, de epilobio, de *Pygeum*, de *Boswellia serrata*, de *Centipeda cunnighami*, de *Helianthus annuus*, de *Cola nitida*, de clavo y de *Bacopa moniera*; sales del ácido salicílico, y en particular el salicilato de zinc; extractos de algas, en particular extractos de *Laminaria saccharina*; aceite de canola, aceite de tamanu, aceite de calófilo, aceites insaturados omega-3, tales como el aceite de rosa mosqueta, el aceite de grosella negra, el aceite de viborera o el aceite de pescado; el alfa-bisabolol y los extractos de camomila; la alantoína; el diéster fosfórico de las vitaminas E y C; la capriloilglicina; los tocotrienoles; el piperonal; el *Aloe vera*; y los fitoesteres.

También se pueden mencionar las sales de estroncio; los manantiales de aguas termales, y en particular el manantial de aguas termales de la cuenca de Vichy y el manantial de aguas termales de La Roche Posay; los extractos bacterianos, y en particular el extracto de bacterias filamentosas no fotosintéticas descrito en la solicitud de patente EP 0.761.204, preferiblemente preparado a partir de bacterias pertenecientes al orden Beggiatoales, y más particularmente al género *Vitreoscilla*. Preferiblemente, se usa una cepa de *Vitreoscilla filiformis* según la invención.

También se puede mencionar un extracto de células (preferiblemente indiferenciadas) de al menos una planta de la familia Iridaceae, obtenidas por cultivo *in vitro*. La planta iridácea preferiblemente pertenece al género *Iris*. En particular, se prefiere usar un extracto acuoso de *Iris pallida*, como se describe en la solicitud EP 0.765.668. Finalmente, se puede mencionar un extracto de al menos una planta de la familia Rosaceae, preferiblemente cultivada *in vivo*. Se usa preferiblemente una planta perteneciente al género *Rosa*, ventajosamente de la especie *Rosa gallica*, más preferiblemente un extracto acuoso-alcohólico de pétalos de *Rosa gallica*, como se describe en la solicitud de patente EP 0.909.556, según la invención.

Para una mejor comprensión de la invención, de sus ventajas y de los objetos específicos conseguidos gracias a su utilización, se ha de hacer referencia a los dibujos y a la materia descriptiva en la que se ilustran y describen realizaciones preferidas de la invención.

En los dibujos:

La Figura 1 presenta la variación del peso de agua residual a 50°C expresada como porcentaje en función del tiempo para todas las soluciones al 5% frente a agua como control negativo.

La Figura 2 presenta la variación del agua residual a 50°C expresada como área bajo la curva ("AUC") medida desde los 45 hasta los 120 minutos para todas las soluciones.

La Figura 3 presenta la variación del peso de agua residual a 30°C expresada como porcentaje en función del tiempo para todas las soluciones al 5% frente a agua como control negativo.

La Figura 4 presenta la variación del agua residual al 30°C expresada como área bajo la curva determinada desde los 90 hasta los 135 minutos para todas las soluciones.

La Figura 5 presenta la variación del índice de extractos secos en función del tiempo (min.).

La Figura 6 presenta la velocidad de desecación/valor de la pendiente entre los 0 min. y los 150 min.

Lo que viene a continuación detalla estudios que demuestran claramente el beneficio de la composición usada según la invención.

La invención será también ilustrada mediante los siguientes ejemplos no limitativos de composición. En estos ejemplos de composición, se indican las cantidades como porcentaje en peso.

I. Valoración de las propiedades higroscópicas de los aminoácidos

Materiales y métodos

Compuestos:

Se compró la sal sódica del ácido 2-pirrolidono-5-carboxílico (PCA Na; número CAS 54571-67-4) a Solabia Cosmetics. Se compró L-arginina [número CAS 74-79-3] a Sigma Aldrich.

Se disolvió cada compuesto en agua (p/p), para obtener una solución al 5%. Para preparar una solución al 5% de dos aminoácidos, se disolvió el polvo de L-arginina directamente en la solución de sal sódica de PCA al 5% (p/p).

Métodos:

Para valorar las propiedades higroscópicas de los aminoácidos, estudiamos el peso de agua residual de diferentes soluciones en función del tiempo. Determinamos el peso de agua residual en cada solución después de diferentes tiempos en una atmósfera en la que la temperatura y la humedad estaban controladas en un recipiente térmico (Vötsch VC0018). La temperatura usada para nuestros ensayos fue inicialmente establecida a 50°C y luego a 30°C para aproximarse a las condiciones de la piel más estrechamente. Se estableció la humedad al 30%. Usando estos parámetros, determinamos el peso de cada solución antes de calentarla y a diferentes tiempos durante el calentamiento. El calentamiento duró 120 minutos a 50°C y se registraron los datos desde los 45 hasta los 120 minutos. A 30°C, el calentamiento duró 135 minutos y se registraron los datos desde los 90 hasta los 135 minutos. Se calculó el peso residual esperado al final del estudio que se corresponde con el peso del compuesto en la solución (por ejemplo, si el peso total inicial para una solución al 5% era de 100 mg, el peso del compuesto era de 5 mg). Se obtuvo el peso de agua residual de cada solución restando el peso esperado del compuesto del peso total de la solución a diferentes tiempos. Consideramos que el peso de agua inicial era del 100%. En cada experimento, se usó agua sin ningún aminoácido como control negativo.

Resultados

Estudiamos las propiedades higroscópicas de diferentes soluciones que contenían sal sódica de PCA sola, L-arginina sola o los 2 aminoácidos. Se usó cada compuesto al 5%.

Como primer enfoque experimental, empleamos condiciones de evaporación forzada a 50°C.

Como puede verse en la figura 1, el agua, que no contenía aminoácido, se evaporó por completo tras 45 minutos a 50°C. La adición de PCA Na o L-arginina en agua al 5% disminuyó la evaporación del agua contenida en las soluciones vista como un aumento del porcentaje de peso de agua residual tras 120 minutos a 50°C. Este aumento era mayor cuando se usaron los aminoácidos en combinación.

Como puede verse en la figura 2, el peso de agua residual observado cuando se usaron los aminoácidos en combinación al 5% era mayor que el observado cuando se usaron los aminoácidos solos al 5%.

En base a los resultados positivos con evaporación forzada a 50°C, dirigimos después nuestra atención a las condiciones experimentales que reflejan más estrechamente las condiciones fisiológicas y realizamos los estudios de evaporación a 30°C (la temperatura de la superficie de la piel es de alrededor de 30-32°C).

Como puede verse por las figuras 3 y 4, se obtuvieron resultados similares a los observados a 50°C a 30°C.

Para resumir, todos estos resultados confirmaron las propiedades higroscópicas de los dos aminoácidos a través del estudio del peso de agua residual. Observamos que la combinación de los dos aminoácidos tiene mejores propiedades higroscópicas que cualquiera de los aminoácidos cuando se usa solo.

II. Análisis termogravimétrico

1. Objetivo del estudio

Se realiza una prueba, a saber, un análisis termogravimétrico, sobre diferentes formulaciones para valorar las propiedades higroscópicas de los aminoácidos y la hidratación cutánea. Para ello, se estudia la velocidad de pérdida de agua en función del tiempo a 32°C para reproducir las condiciones de aplicación de la formulación sobre la piel (temperatura de la piel).

2. Materiales y métodos

Se usa un analizador Sartorius MA100 para determinar el contenido en humedad de sustancias líquidas, sólidas y semisólidas con un principio termogravimétrico.

Este procedimiento permite determinar la pérdida de peso debida al calentamiento. Se pesa la fórmula antes y después del calentamiento para medir la pérdida de peso.

Condiciones operativas

La tabla siguiente describe las condiciones operativas de la prueba (cf. tabla 1):

Tabla 1: Condiciones operativas

Prueba	
Parámetros	Valor del parámetro
Programa de calor	Desecación estándar
Temperatura final	32°C
Comienzo del análisis	Con estabilidad
Final del análisis	480 min.
Resultados	Extractos secos (%)

5 Estas condiciones operativas han sido seleccionadas con objeto de simular las condiciones de la piel (la temperatura de la piel es de alrededor de 30-32°C).

3. Resultados y discusiones

3.1. Productos estudiados

10 Todos los productos estudiados se basan en una formulación que contiene el agente gelificante Natrosol 250HHX (nombre INCI Hidroxietilcelulosa) al 0,5%. El pH de los productos está comprendido entre 5,0 y 5,5 (ajustado mediante ácido cítrico y citrato de sodio). La siguiente Tabla 2 presenta la composición cualitativa y cuantitativa de los productos estudiados:

15

Tabla 2: Presentación de las formulaciones

Excipientes (%)		A	B	C	D
Denominación comercial	Nombre INCI				
Natrosol 250HHX	Hidroxietilcelulosa	0,5	0,5	0,5	0,5
Ácido cítrico/citrato de sodio USP 2H2O	Ácido cítrico/citrato de sodio	pH 5,5 +/- 0,5			
Nalidona	PCA Na (ácido pirrolidonocarboxílico sodio)	-	4,0	4,0	4,0
L-Citrulina	Citrulina	-	-	12,0	-
L-Arginina	Arginina	-	12,0	-	-
L-Asparraguina	Asparraguina	-	-	-	12,0
Agua purificada	Agua	97,1	81,1	81,1	81,1

3.2 Análisis termogravimétrico: resultados

20 El análisis termogravimétrico demuestra una caída abrupta del índice de extractos secos entre los 0 y alrededor de los 150 minutos, lo que indica que la evaporación se produce muy rápidamente. A continuación, se observa una evaporación estable entre los 150 y los 480 min.

25 La velocidad de evaporación al final del análisis es menos importante cuando hay aminoácidos en el producto.

Para seguir cuantificando las propiedades higroscópicas de los aminoácidos, se calculó la pendiente/el gradiente entre los 0 y los 150 min. (cf. figura 6). Cuanto menor es la pendiente/el gradiente para un producto, mejores son sus propiedades higroscópicas.

30 Se observa la velocidad de desecación más alta para el producto A (sin aminoácidos). Esto significa que el producto A no retiene evaporación de agua, a diferencia de los productos que contienen aminoácidos. La adición de aminoácidos reduce la velocidad de pérdida de agua, como se observa por la menor velocidad de desecación de los productos B, C, y D, que contienen aminoácidos.

35

4. Conclusión

Para resumir, el análisis termogravimétrico demostró que la velocidad de evaporación es menor para productos que contienen aminoácidos.

40 Los aminoácidos son capaces de reducir la velocidad de pérdida de agua.

Los resultados descritos en las secciones I y II nos permitieron documentar que los aminoácidos son agentes higroscópicos y, particularmente si se combinan, pueden desempeñar un papel significativo en la hidratación cutánea.

45

III. Ejemplos de composiciones

1) Emulsión de aceite en agua

Ingredientes	Concentración %
Agua	Cs 100
Glicerol	5
Carbómero	0,1
Alcohol cetílico	1
Alcohol estearílico	1
Estearato de glicerilo/estearato de glicerilo PEG 100	3
Palmitato de isopropilo	10
Citrulina	3
Pirrolidono-5-carboxilato de sodio	1
EDTA	0,1
Ciclometicona 5	1
Ajustador del pH	Cs pH 6
Agente conservante	0,3

5

Ingredientes	Concentración %
Agua	Cs 100
Glicerol	5
Carbómero	0,1
Alcohol cetílico	1
Alcohol estearílico	1
Estearato de glicerilo/estearato de glicerilo PEG 100	3
Palmitato de isopropilo	10
Arginina	3
Pirrolidono-5-carboxilato de sodio	1
EDTA	0,1
Ciclometicona 5	1
Ajustador del pH	Cs pH 6
Agente conservante	0,3

2) Lipocrema de aceite en agua

Ingredientes	Concentración %
Agua	Cs 100
Goma xantana	0,2
Silicato de aluminio y magnesio	0,8
Monoestearato de glicerilo	6,25
Cetearth 20	3,75
Aceite mineral	15
Jalea líquida de petróleo	11
Palmitato de isopropilo	13
Alcohol estearílico	1
EDTA	0,1
Pirrolidono-5-carboxilato de sodio	1,5
Citrulina	3
Arginina	1,5
Ajustador del pH	Cs pH 6

Ingredientes	Concentración %
Agua	Cs 100
Goma xantana	0,2
Silicato de aluminio y magnesio	0,8
Monoestearato de glicerilo	6,25
Cetearth 20	3,75
Aceite mineral	15
Jalea líquida de petróleo	11
Palmitato de isopropilo	13

ES 2 554 776 T3

Alcohol estearílico	1
EDTA	0,1
Pirrolidono-5-carboxilato de sodio	3
Asparraguina	3
Ajustador del pH	Cs pH 6

3) Gel

Ingredientes	Concentración %
Agua	Cs 100
Carboximetilcelulosa	1,25
Glicerol	5
Agente conservante	0,3
EDTA	0,1
Pirrolidono-5-carboxilato de sodio	2
Arginina	3
Citrulina	2
Asparraguina	2

5 4) Crema-gel

Ingredientes	Concentración %
Agua	Cs 100
Glicerol	5
Carbómero	0,15
Crospolímero de acrilatos/alquil(C ₁₀₋₃₀)acrilato (Pemulen TR1)	0,3
Polisorbato 80	1
EDTA	0,1
Propilenglicol	3
Agente conservante	0,3
Pirrolidono-5-carboxilato de sodio	1
Asparraguina	2
Citrulina	2

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación de ácido pirrolidono-5-carboxílico con al menos uno de los compuestos seleccionados entre citrulina, arginina y asparraguina, en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales, para uso en el tratamiento y/o la prevención de la dermatitis atópica.
2. Combinación según la Reivindicación 1, **caracterizada por** incluir ácido pirrolidono-5-carboxílico y citrulina en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales.
- 10 3. Combinación según la Reivindicación 1, **caracterizada por** incluir ácido pirrolidono-5-carboxílico y arginina en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales.
- 15 4. Combinación según la Reivindicación 1, **caracterizada por** incluir ácido pirrolidono-5-carboxílico y asparraguina en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales.
5. Combinación según la Reivindicación 1, **caracterizada por** incluir ácido pirrolidono-5-carboxílico, citrulina y arginina en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales.
- 20 6. Combinación según la Reivindicación 1, **caracterizada por** incluir ácido pirrolidono-5-carboxílico, citrulina y asparraguina en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales.
7. Combinación según la Reivindicación 1, **caracterizada por** incluir ácido pirrolidono-5-carboxílico, arginina y asparraguina en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales.
- 25 8. Combinación según la Reivindicación 1, **caracterizada por** incluir ácido pirrolidono-5-carboxílico, citrulina, arginina y asparraguina en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales.
- 30 9. Uso de ácido pirrolidono-5-carboxílico en combinación con al menos uno de los compuestos seleccionados entre citrulina, arginina y asparraguina, en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o la prevención de la dermatitis atópica.
- 35 10. Composición **caracterizada por** incluir, en un soporte fisiológicamente aceptable, ácido pirrolidono-5-carboxílico con al menos uno de los compuestos seleccionados entre citrulina, arginina y asparraguina, en forma racémica o en forma de isómero D o L, y/o sus sales, para uso en el tratamiento y/o la prevención de la dermatitis atópica.
- 40 11. Composición según el uso de la Reivindicación 10, **caracterizada por** incluir la composición una cantidad de cada compuesto de entre el 0,001% y el 15% en peso, preferiblemente de entre el 0,01% y el 10% en peso y más preferiblemente de entre el 0,5% y el 5% en peso, en relación al peso total de la composición.
- 45 12. Composición según el uso de la Reivindicación 10 ó 11, **caracterizada por** estar la composición en una forma adecuada para aplicación tópica.
13. Composición según el uso de la Reivindicación 12, **caracterizada por** estar la composición en forma de bálsamos, emulsiones, cremas, leches, ungüentos, compresas impregnadas, syndets, soluciones, sueros, geles, sprays o aerosoles, espumas, suspensiones, lociones o barras.
14. Uso de una composición según una de las Reivindicaciones 10 a 13 en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o la prevención de la dermatitis atópica.

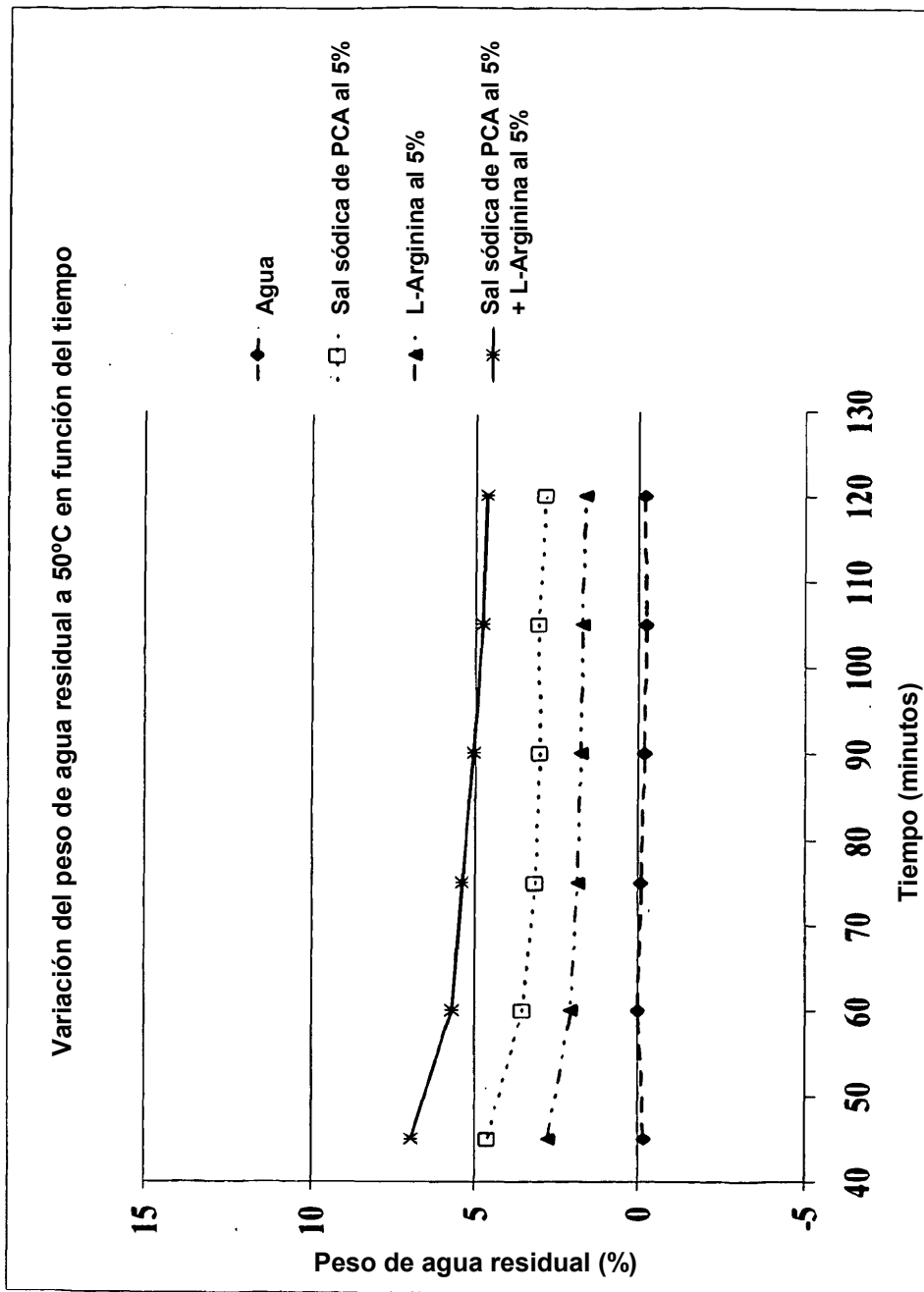


Figura 1

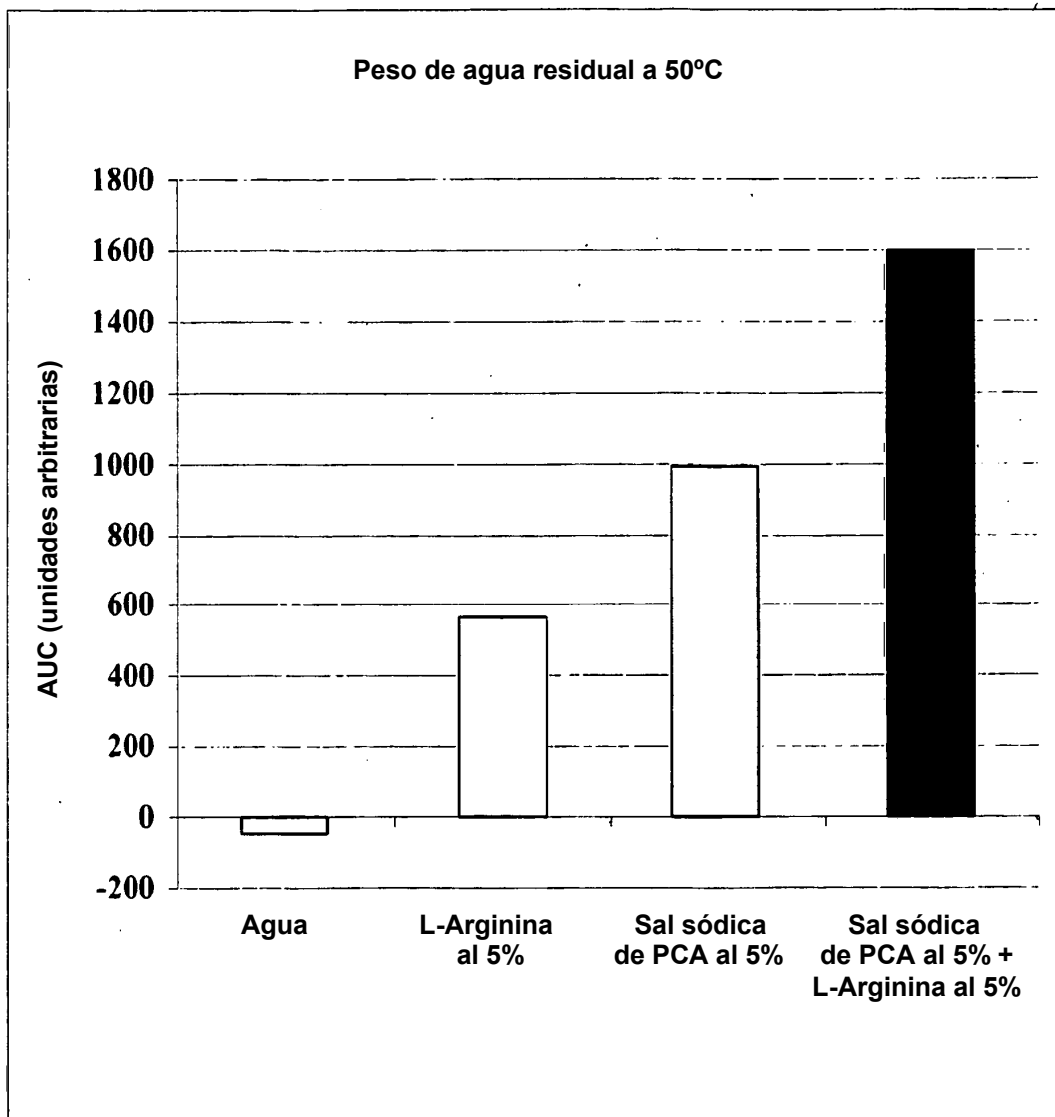


Figura 2

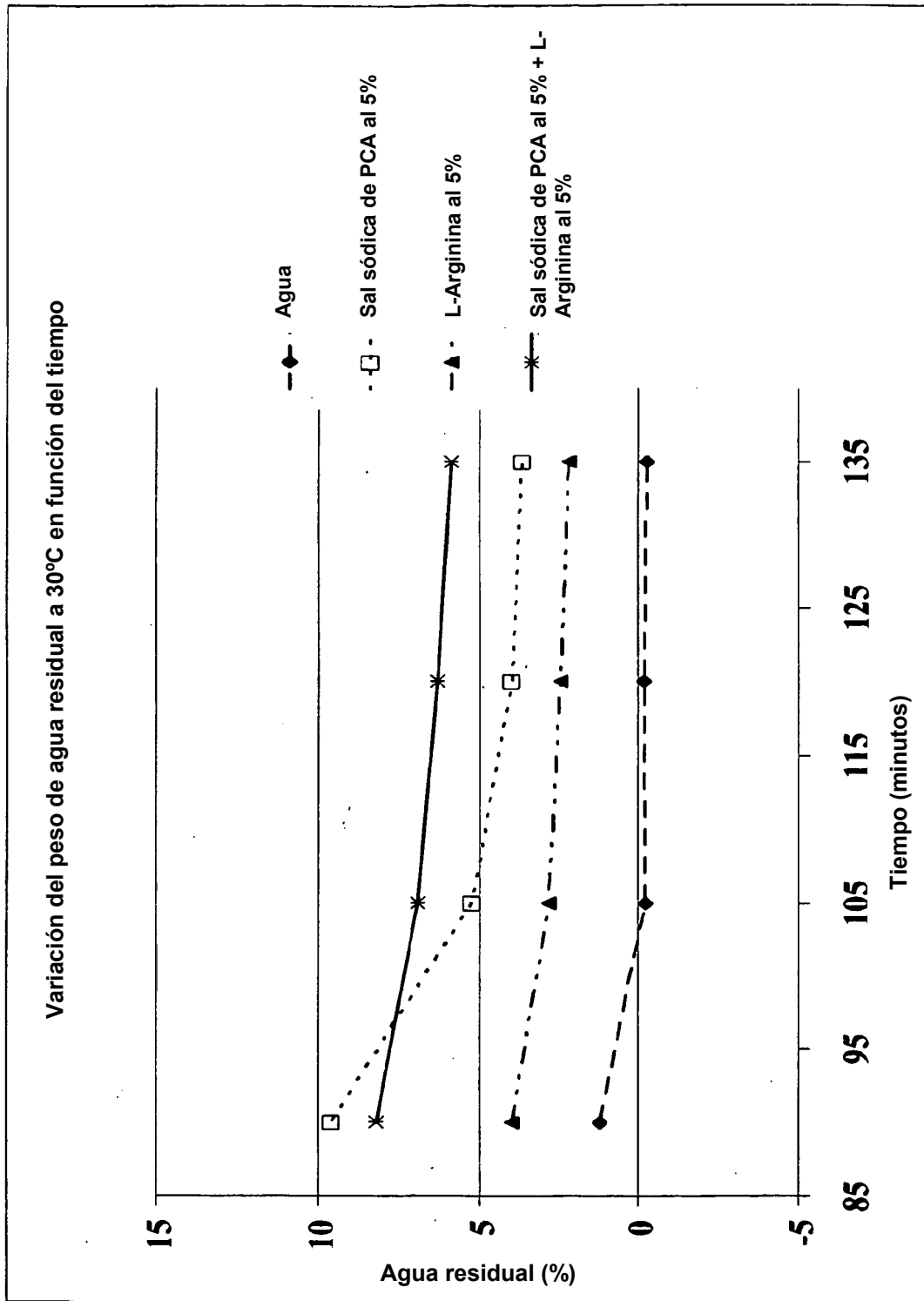


Figura 3

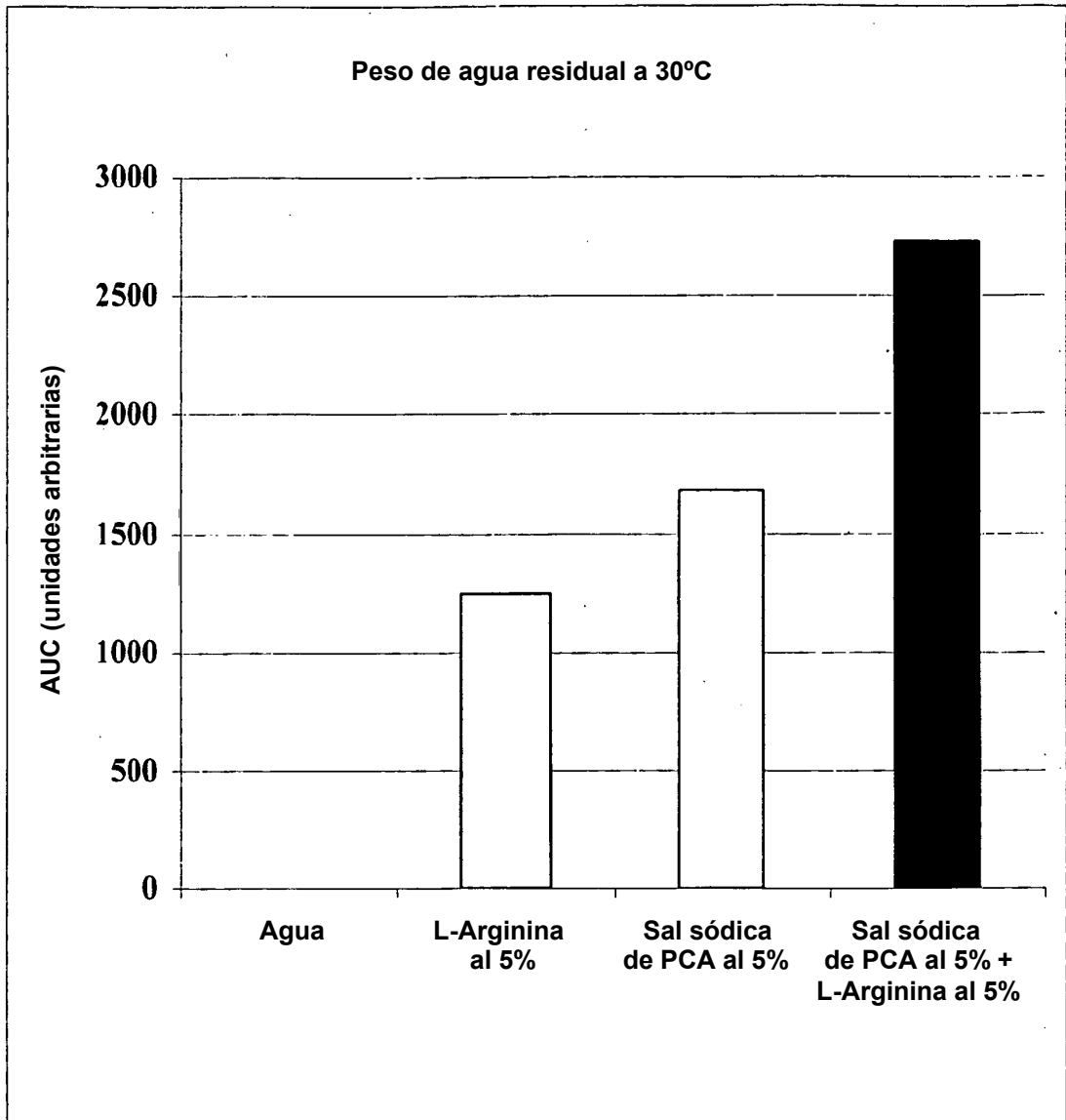


Figura 4

Variación del índice de extractos secos en función del tiempo
Formulaciones con aminoácidos

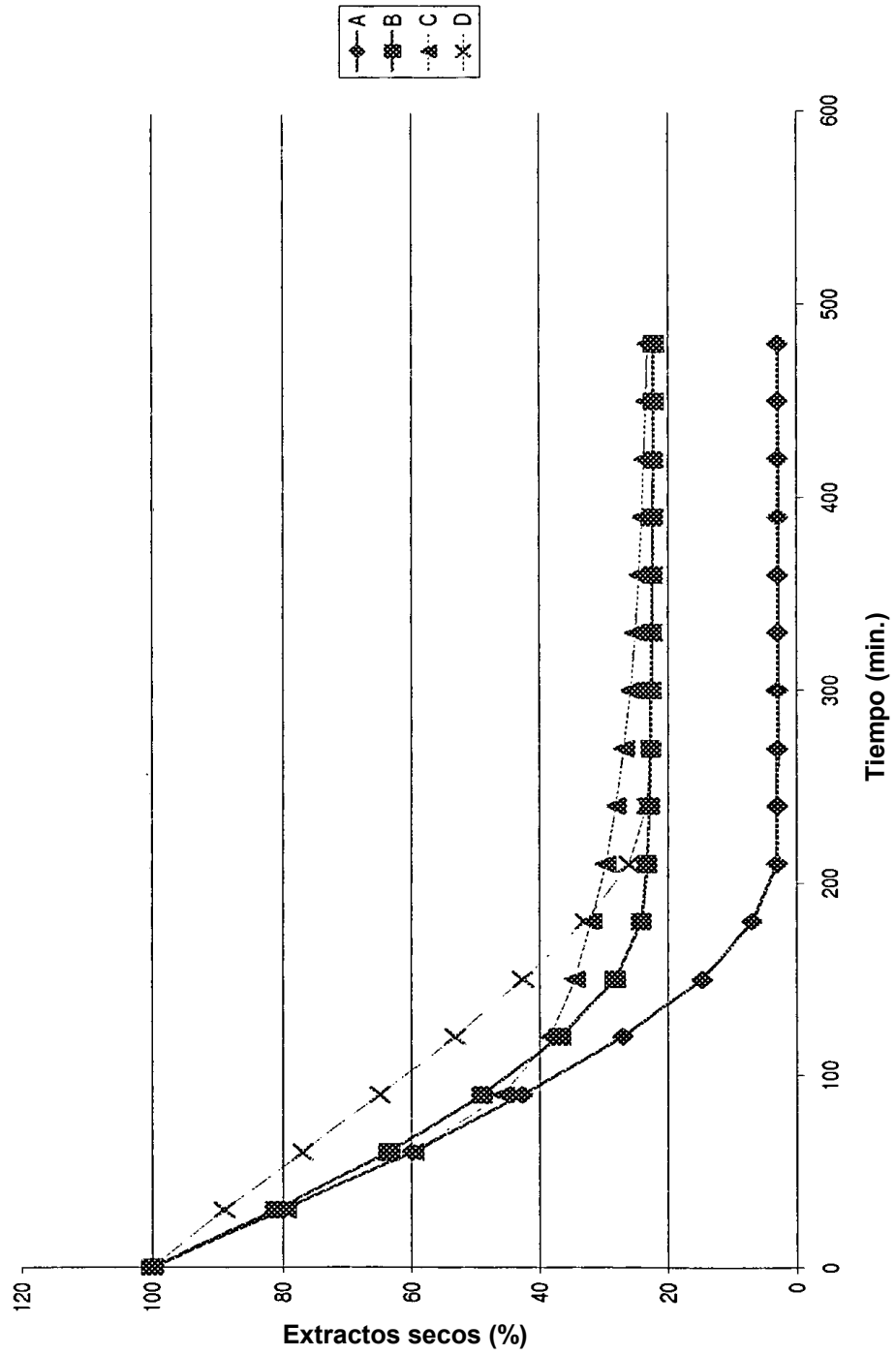


Figura 5

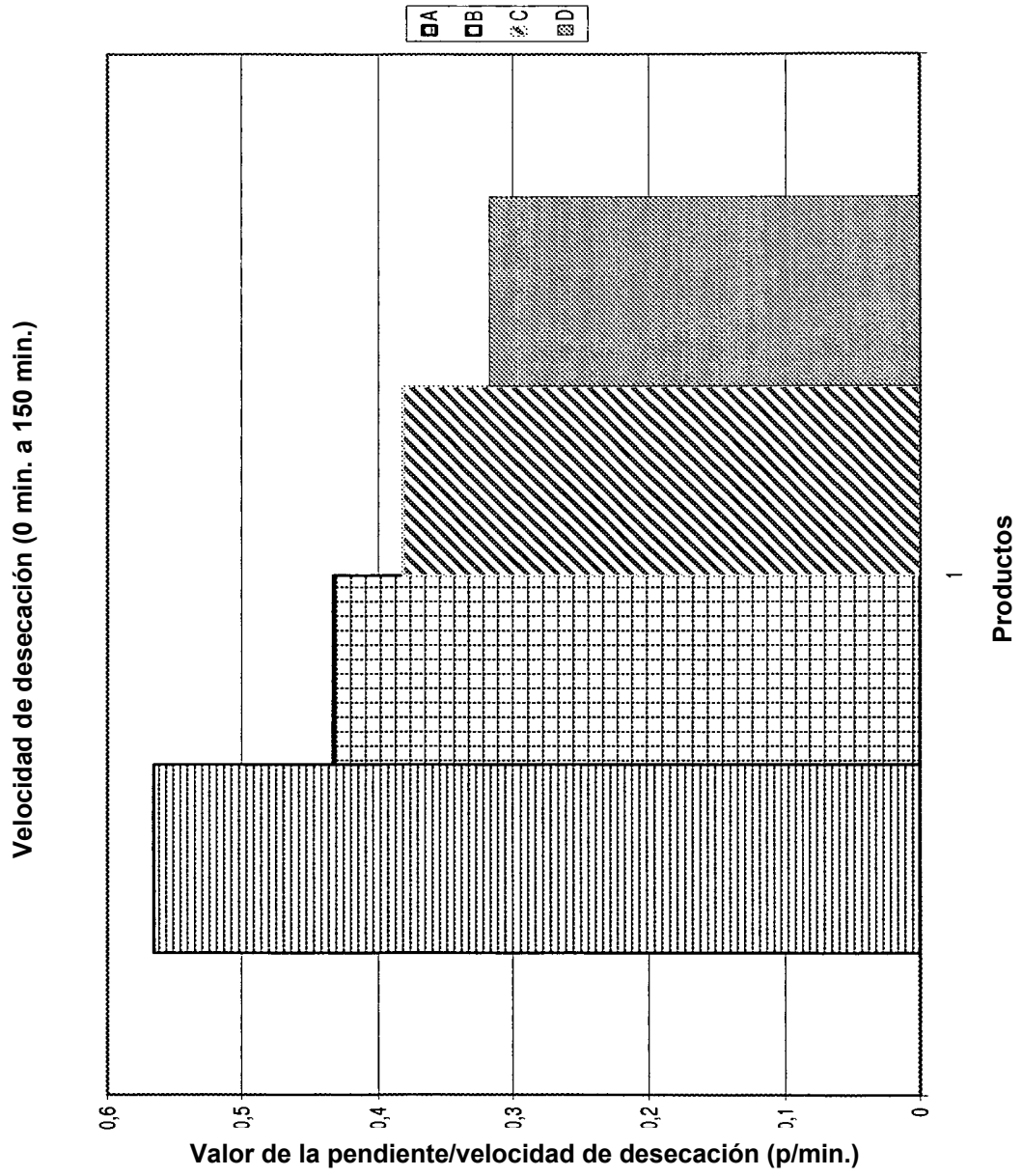


Figura 6