(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 622 402**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/19	(2006.01)	***A61K 8/34***	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01)	***A61K 8/36***	(2006.01)
A61K 31/235	(2006.01)	***A61K 8/37***	(2006.01)
A61K 31/375	(2006.01)	***A61K 8/44***	(2006.01)
A61K 31/7004	(2006.01)	***A61K 8/49***	(2006.01)
A61K 31/20	(2006.01)	***A61K 8/60***	(2006.01)
A61K 31/085	(2006.01)	***A61K 8/67***	(2006.01)
A61K 31/201	(2006.01)	***A61K 8/97***	(2007.01)
A61K 36/16	(2006.01)	***A61P 17/10***	(2006.01)
A61K 8/18	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2004** **PCT/FR2004/001768**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2005** **WO05004891**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2004** **E 04767603 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017** **EP 1641476**

(54) Título: **Combinación de antioxidantes en una composición de uso dermatológico y/o cosmético**

(30) Prioridad:

07.07.2003 FR 0308288

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

(73) Titular/es:

THOREL, JEAN-NOEL (100.0%)
3 RUE LA ROCHELLE
F-75014 PARIS, FR

(72) Inventor/es:

THOREL, JEAN-NOËL

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 622 402 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 de antioxidantes en una composición de uso dermatológico y/o cosmético

La presente invención se refiere al tratamiento del acné y de trastornos cutáneos relacionados con la formación de comedones.

El comedón es la lesión primaria del acné vulgar y esta lesión resulta de la obstrucción por las células de la pared del folículo del canal, evitando que el sebo producido por los sebocitos (células de las glándulas sebáceas) alcance la superficie de la piel. La mezcla de sebo y de células forma un tapón denominado comedón, y provoca, en el poro taponado de ese modo, la proliferación de bacterias que normalmente viven en la piel, tales como *Propionibacterium acnes* y *P. granulosum* y levaduras, en particular *Malassezia furfur.* Estas bacterias tienen la particularidad de metabolizar los triglicéridos del sebo liberando ácidos grasos que provocan la inflamación de los tejidos.

La dermatitis seborreica resultante se traduce por una erupción de placas o manchas rojas, recubiertas de escamas grasas amarillentas, más o menos pruriginosas, predominantes en las zonas ricas en glándulas sebáceas. En la cara, la topografía de las lesiones es evocadora: ranura entre la nariz y los labios, raíz de las cejas, cuero cabelludo, aletas de la nariz, pliegues auriculares, conchas de las orejas, conductos auditivos externos. En el cuero cabelludo, el ataque frecuente se traduce en una caspa más o menos seborreica. En el tronco, se observan dos zonas frecuentes en el hombre: el esternón y la región entre los dos omóplatos.

El sebo es un producto de secreción grasa, rico en ácidos grasos y en particular en escualeno, un carburo alifático de 30 átomos de carbono, precursor del colesterol. El sebo desempeña un importante papel positivo, en particular en la protección de la piel, pero también se ha establecido desde 1969 (Cunliffe, W.J. *et al.*, Lancet, I, 685,1969, The pathogenesis of acne) que existe una correlación entre el nivel de secreción de sebo y la gravedad del acné.

Por lo tanto, en la dermatología y la cosmética moderna, se han realizado numerosas investigaciones para desarrollar composiciones para reducir y controlar las secreciones excesivas de las glándulas sebáceas, en particular para reducir las consecuencias a la vez antiestéticas tales como el aspecto graso y aceitoso de la piel y el cuero cabelludo, y del mismo modo para reducir la formación de comedones e inflamaciones resultantes.

Estas composiciones tienen efectos secundarios no despreciables tales como sequedad cutánea, sensaciones de opresión, incluso inflamaciones debidas a la eliminación del sebo que ya no puede desempeñar su papel protector.

En cuanto a los tratamientos para el cabello, se hará mención a las composiciones capilares descritas en el documento FR2099582, que contienen, en disolución, al menos un derivado fenólico, siendo destinadas dichas composiciones a desodorizar el cabello, pero que además de esta acción desodorante, ralentizan las secreciones de sebo y cuya aplicación parece tener como resultado, o bien una fuerte ralentización de las secreciones, o bien su modificación en la sentido de una fluidez menos elevada.

El documento CN 1 186 690 describe una pomada que comprende un extracto de *Ginkgo biloba* rico en flavonoides para el tratamiento del acné.

El documento KUBO *et al.,* (Bioorg. & Med. Chem., 11 (4), 2003, pp 573-80) se refiere a la actividad antibacteriana del galato de dodecilo frente a *Propionibactérium acnes*.

El documento EP 1 077 066 describe el uso de un derivado de la vitamina C, opcionalmente en combinación con el galato de propilo para el tratamiento del acné.

El documento GB 1 478 717 describe un gel para el tratamiento del acné que comprende antioxidante por ejemplo el galato de propilo.

Algunos trabajos científicos recientes han mostrado que uno de los componentes del sebo, el escualeno y en particular los productos de oxidación del escualeno tienen propiedades comedogénicas y también irritantes (Saint - Léger *et al.,* British J. of Dermatology, 114, 543-552, 1986, Chiba K. *et al.,* The J. of Toxicological Sciences, 25, 77-83, 2000 y Uchino, T. *et al.,* Biol. Pharm. Bulletin 25 (5), 805-610, 2002).

De forma más precisa, se ha establecido que la composición del sebo de pacientes afectados por acné está altamente enriquecida en escualeno.

La solicitante también ha mostrado que por la oxidación de los lípidos que constituyen el sebo, resultaba un aumento de la viscosidad de dicho sebo, y un aumento de la formación de comedones, no pudiendo fluir de los canales foliculares el sebo menos fluido.

Esta oxidación está posiblemente provocada por los componentes bacterianos y la radiación U. V., dando como resultado la formación de polímeros viscosos que aumentan el sebo y que son altamente comedogénicos.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones que mejoran la calidad del sebo impidiendo su aumento y reduciendo de ese modo la inducción de la proliferación de queratinocitos, lo que da como resultado una disminución de la comedogénesis.

De forma sorprendente, se obtienen resultados con respecto a la piel que sufre acné sin modificar el flujo de sebo, es decir, sin acción sobre la cantidad de sebo producido, sino reduciendo su capacidad para formar comedones, corrigiendo su calidad y evitando su aumento.

De forma más precisa se refiere a composiciones que permiten mantener la fluidez del sebo y más particularmente a una composición de uso dermatológico y/o cosmético, destinada al tratamiento del acné, de dermatitis seborreicas y de trastornos cutáneos relacionados con la formación de comedones, caracterizada por que comprende, a modo de principio activo, al menos galatos, flavonoides y manitol.

De forma más precisa, la invención se refiere a una composición en la que el antioxidante lipófilo es el galato de dodecilo y los flavonoides son aportados por extractos de Ginkgo biloba.

La cantidad de principio activo, es decir, de antioxidante, está comprendida entre un 0,0001 y un 20 % en peso de la composición, y preferentemente entre un 0,0001 y un 25 % en peso de la composición.

Preferentemente, está comprendida entre un 0,001 y un 2 % en peso de la composición.

La invención también describe un método de fluidificación del sebo, caracterizada por que comprende la aplicación, sobre la piel o el cuero cabelludo, de una composición de acuerdo con la invención, tal como se ha definido anteriormente.

Esta composición comprende, en un medio farmacológicamente aceptable, los principios activos de acuerdo con la invención.

El medio farmacológicamente aceptable, es decir el entorno que no debe ser ni oxidable, ni oxidante, es decir que los excipientes utilizados deben ser no oxidables y establecer las condiciones de aplicación sobre la piel, ni provocar una oxidación.

Por lo tanto, la invención se refiere a una composición tal como se ha definido anteriormente caracterizada por que no contiene excipientes susceptibles de oxidación en las condiciones de utilización.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener opcionalmente diversos aditivos no oxidables, tales como agentes de suspensión, emulsionantes, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos, anfóteros, proteínas, vitaminas, tensioactivos, aceites minerales o vegetales, ceras, gomas y/o resinas de silicona, agentes espesantes, agentes acidificantes o alcalinizantes, disolventes, estabilizantes de pH, agentes anti-UV, conservantes, agentes antibacterianos y antifúngicos, perfumes u otros adyuvantes utilizados habitualmente en cosmética o en dermatología.

Preferentemente, las composiciones de acuerdo con la presente invención se presentan en una forma adecuada para la administración por vía tópica cutánea y cubren todas las formas cosméticas o dermatológicas. Estas composiciones contienen un medio cosmética y/o dermatológicamente aceptable, es decir, un medio compatible con la piel, pelos o cabello. Estas composiciones pueden estar en particular en forma de cremas, emulsiones de H/E, E/H o emulsiones múltiples, soluciones, suspensiones, geles, leches, lociones, barras o incluso polvos, adecuados para su aplicación en la piel, labios y/o cabello.

La invención también se refiere a la utilización de una composición dermatológica y/o cosmética de acuerdo con la invención para el tratamiento del acné y/o de los trastornos de la piel debidos a la formación de comedones.

Más particularmente se refiere a la utilización tal como se ha definido anteriormente, caracterizada por que la composición comprende galatos y flavonoides.

De forma más precisa, la invención se refiere a dicha utilización en la que el galato es galato de dodecilo y los flavonoides son aportados por extractos de *Ginkgo biloba*.

Se refiere a una utilización tal como se ha definido anteriormente, caracterizada por que la composición comprende además manitol.

De acuerdo con la invención, la cantidad y el antioxidante utilizado está comprendida entre un 0,0001 y un 20 % en peso de la composición, y preferentemente entre un 0,0001 y un 10 % en peso de la composición.

Preferentemente, está comprendida entre un 0,001 y un 2 % en peso de la composición.

Otras ventajas y características de la invención aparecerán mejor con la lectura de los ejemplos proporcionados a modo de ejemplo.

EJEMPLO 1 - PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA ACTIVA

(ejemplo de referencia)

Sepigel 305 (Poliacrilamida e Isoparafina C13-14 y Laureth-7)	2,00 %
Galato de dodecilo	0,0001 %
Manitol	0,50 %
Conservador (Parabenos)	0,20 %
EDTA (secuestrante)	0,10 %
Agua csp	100 %

EJEMPLO 2 - EFECTO DE UNA COMPOSICIÓN DE ACUERDO CON LA INVENCIÓN

Una composición de acuerdo con la invención que contenía, a modo de principio activo, galato de dodecilo, manitol y un extracto de Ginkgo biloba, se sometió a ensayo sobre un grupo de una treintena de voluntarios.
Los sujetos, con una edad media de 23 años (18 a 34 años) presentan un acné juvenil polimorfo de intensidad media, es decir presentan una media aproximadamente 40 lesiones de retención o inflamatorias.
Solamente se observaron las lesiones de retención, es decir los microquistes y los comedones, mediante recuento sobre toda la cara excepto la pirámide nasal.
La composición de acuerdo con la invención se aplicó dos veces al día durante 8 semanas en la cara.
Después de 8 semanas de aplicación se observa una disminución de las lesiones de retención para al menos un 40 % de los sujetos, con un 20 % de los sujetos presentando una disminución de un 50 a un 90 % de los micro quistes, un 15 % con una disminución de un 50 a un 90 % de los comedones y un 10 % con una desaparición completa de los comedones.

EJEMPLO 3 - PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES

(ejemplo de referencia)

Estas composiciones se obtuvieron por mezcla simple de diferentes compuestos. Las cantidades indicadas se proporcionan en porcentaje en peso.

Emulsión de aceite en agua	
Montanov 68 (Alcohol Cetearílico y Glucósido de Cetearilo	5,00 %
Aceite de Jojoba	5,00 %
BHT	0,05 %
Palmitato de Isopropilo	7,00 %
Glicerina	5,00 %
Alantoína	0,10 %
Manitol	3,00 %
Sepigel 305 (Poliacrilamida e Isoparafina C13-14 y Laureth-7)	0,30 %
Phenonip	0,50 %
Perfume	0,50 %
Agua csp	100 %
Gel	
Carbopol Ultrez 10 (sol. A al 2 %)	25,00 %

Trietanolamina	0,50 %
Manitol	2,00 %
Galato de dodecilo	0,0001%
Conservante	0,20 %
EDTA (secuestrante)	0,10 %
Perfume	0,50 %
Agua csp	100 %

Loción

Mono PropilenGlicol	1,00 %
Alantoína	0,30 %
Glicerina	1,00 %
Cetiol HE (Cocoato de Glicerilo PEG-7)	1,00 %
Azeilato de lisina	5,00 %
BHA	0,01 %
Conservante	0,20 %
Perfume	0,50 %
Agua csp	100 %

Gel de espuma para pieles grasas seborreicas

Compuesto (Manitol al 90 % y palmitato de ascorbilo al 10 %)	2,00 %
Perfume	0,30 %
Cloruro sódico	1,00 %
Ácido glicólico en agua al 57 %	0,50 %
Copolímero de alcohol del sebo hidrogenado oxietilenado (60 OE) / miristil glicol	0,90 %
Glicerina	3,00 %
Aminoacetato de N-carboxietoxietil N-cocoilamidoetilo N-di-sódico en agua al 38 %	5,00 %
Lauril éter sulfato de sodio (C12-14 70/30) (2,2 OE) en agua al 28 %	14,30 %
Di-etanolamida de ácidos grasos de copra	0,70 %
Mezcla de alcohol butílico oxietilenado (26 OE) oxipropilenado (26 OP), aceite de ricino hidrogenado oxietilenado (40 OE) en agua	1,00 %
Agua desmineralizada	csc 100

Gel de tratamiento de pieles seborreicas

Palmitato de ascorbilo	1,00 %
Perfume	0,20 %

Goma de xantano	1,00 %
Glicerina	2,00 %
Alcohol etílico	20,00 %
Rutina	0,10 %
Mezcla de alcohol butílico oxietilenado (26 OE) oxipropilenado (26 OP), aceite	1,00 %
Agua desmineralizada	csc 100

Loción purificante de pieles con acné y caspa	
BHA	0,05 %
Galato de propilo	0,0005 %
Perfume	0,20 %
Alcohol etílico	20,00 %
Glicerina	2,00 %
Mezcla de alcohol butílico oxietilenado (26 OE) oxipropilenado (26 OP), aceite de ricino hidrogenado oxietilenado (40 OE) en agua	1,00 %
Octopirox	0,20 %
Agua desmineralizada	csc 100

Para completar la acción de las composiciones de acuerdo con la invención y reforzar la eficacia y la tolerancia, otros agentes activos se pueden asociar a los antioxidantes. Resultan composiciones cuyas diferentes componentes de la acción permiten responder a las necesidades complejas de las pieles con tendencia a acné.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden comprender agentes activos que tengan una actividad queratolítica elegidos entre los ésteres de alfa-hidroxi ácido y/o ácido salicílico que permiten eliminar y prevenir la formación de una gran cantidad de corneocitos pudiendo también favorecer la formación de comedones.

Además, también pueden comprender una sal de cinc, por ejemplo gluconato de cinc con una acción seborreguladora, teniente su acción de inhibición de la 5-alfa-reductasa y a concentración elevada una acción bactericida sobre *Propionibactérium acnes,* cuya proliferación en el seno del comedón es característica del acné.

La adición de las composiciones de acuerdo con la invención de una gran concentración de un agente activo que comprenda cinc, permite completar la acción de los tratamientos antibióticos como los tratamientos con eritromicina en aplicaciones locales o por vía sistémica.

Las composiciones de acuerdo de la invención también pueden comprender un agente activo antiinflamatorio o calmante como el ácido 18-beta-glicirrético (enoxolona) cuyo papel antiinflamatorio endógeno se podría deber a la inhibición de la enzima responsable de la transformación del cortisol en cortisona o un extracto de *Ginkgo biloba descrito como inhibidor de la cascada inflamatoria.*

La acción de estos agentes activos se completa con una base galénica que contiene glicerina y xilitol elegido por sus propiedades hidratantes.

REIVINDICACIONES

1. Composición para uso dermatológico y/o cosmético, destinada al tratamiento del acné, de dermatitis seborreicas y de trastornos cutáneos relacionados con la formación de comedones, que comprende los siguientes antioxidantes: flavonoides proporcionados por un extracto de *Ginkgo biloba*, galato de dodecilo y manitol.

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, *caracterizada* por que la cantidad de antioxidantes está comprendida entre un 0,0001 y un 20 % en peso de la composición, y preferentemente entre un 0,0001 y un 10 % en peso de la composición.

3. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, *caracterizada* por que la cantidad de antioxidantes está comprendida entre un 0,001 y un 2 % en peso de la composición.

4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización en el tratamiento del acné y/o de dermatitis seborreicas.