

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 707**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 8/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2002 PCT/SE2002/01908**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2003 WO03035021**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2002 E 02778165 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 1446093**

54 Título: **Composición tópica potenciada**

30 Prioridad:

21.10.2001 SE 0103528

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

03.08.2017

73 Titular/es:

AMBRIA DERMATOLOGY AB (100.0%)

Snickaregatan 10

566 33 Habo, SE

72 Inventor/es:

FAERGEMANN, JAN y

HEDNER, THOMAS

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones :

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

ES 2 628 707 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

Composición tópica potenciada

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a composiciones tópicas potenciadas, es decir, composiciones tópicas para uso cosmético o que comprenden un agente farmacológicamente activo, el efecto cosmético o farmacológico del cual es potenciado por un constituyente portador que tiene poco efecto farmacológico per se.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La penetración de la piel por agentes farmacológicamente activos contenidos en composiciones para la administración tópica generalmente es lenta y a menudo demasiado lenta para ser de valor práctico. Los procedimientos conocidos en la técnica para mejorar la penetración utilizan con frecuencia adyuvantes o mezclas de adyuvantes para mejorar la absorción. Sin embargo muchos de los adyuvantes más eficaces irritan la piel o son tóxicos o malolientes o manchan la ropa con la que entran en contacto.

15

[0003] El pentano-1,5-diol es conocido por poseer actividad antiviral, antifúngica y antibacteriana, en particular, actividad antiviral contra el virus de herpes simple (patente de EE.UU. no. 5.369.129). El pentano-1,5-diol se ha utilizado como un componente adyuvante en la administración transdérmica del fármaco antihipertensivo prazosina (WO 93/03697) en combinación con un compuesto que contiene sulfhidrilo y un éster graso. La patente de EE.UU. no. 5.550.145 describe una composición antimicrobiana que comprende un monoglicérido y un 5% en peso de pentano-1,5-diol. La patente de EE.UU. no. 4.241.084 da a conocer una composición antibacteriana y antifúngica que comprende una sulfonamida y un alquilenglicol que contiene de 5 a 8 átomos de carbono y un éster de alquilenglicol. El documento WO 96/11572 describe una composición antimicrobiana que comprende ácidos carboxílicos de hasta diez átomos de carbono o sus sales y dioles C₃-C₁₀. El documento WO 93/20812 describe una composición antimicrobiana que comprende a) monoglicérido de ácido láurico, un monoglicérido de ácido mirístico o sus mezclas, una sustancia antibacteriana y un diol con 3-6 átomos de carbono. El documento EP 0 884 045 A1 describe una composición para la piel de autobronceado que comprende un agente colorante de la piel de autobronceado, un polietoxialcohol, un poliol y, opcionalmente, un pentanodiol. El documento WO 98/27960 da a conocer una composición de hidrogel viscosa para la administración tópica que comprende un fármaco de nitroimidazol microbianamente activo, pentilenglicol y un agente gelificante de hidroxialquil celulosa y agua, tamponada a un pH fisiológicamente aceptable. La patente de EE.UU. no. 5.879.690 describe una composición para el tratamiento de la flacidez muscular subcutánea que comprende un agente que presenta o produce actividad de catecolaminas y un portador que comprende un potenciador de la penetración de la piel, tal como pentanodiol. El documento GB 2 280 111 A describe composiciones antitranspirantes en gel transparentes que comprenden un antitranspirante, pentanodiol, un codisolvente de polietilenglicol, agua y/o glicerina, un agente tamponador y un agente gelificante.

20

25

30

35

40

[0004] El propilenglicol es un líquido higroscópico ampliamente utilizado como portador en preparaciones tópicas. Es muy higroscópico y generalmente es considerado no tóxico (excepción: ototoxicidad) a diferencia del etilenglicol y hexilen-1,6-glicol (para una revisión, véase: Goldsmith, L A. Propylene glycol Int J Dermat 1978; 17.: 703-705).

OBJETIVOS DE LA INVENCION

45

[0005] Un objetivo de la invención es proporcionar una composición para el cuidado de la piel que tiene propiedades mejoradas en comparación con las composiciones conocidas en la técnica, en particular composiciones que contienen propano-1,2-diol como portador.

50

[0006] Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición para la administración tópica de un agente farmacéuticamente activo que tiene propiedades mejoradas en comparación con las composiciones conocidas en la técnica, en particular composiciones de este tipo que contienen propano-1,2-diol.

55

[0007] Un objetivo adicional de la invención es proporcionar una composición para el cuidado de la piel y para la administración tópica de un producto farmacéutico, teniendo la composición propiedades de retención de humedad mejoradas.

60

[0008] Otros objetivos de la invención son evidentes a partir de la siguiente descripción resumida de la invención, un número de realizaciones preferidas de la misma, y las reivindicaciones adjuntas.

60

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0009] La presente invención se basa en la idea de que el propilenglicol puede ser ventajosamente sustituido en muchas composiciones cosméticas y farmacéuticas por pentano-1,5-diol.

65

[0010] Según la presente invención, se da a conocer una composición tópica que comprende del 15% en peso al

40% en peso de pentano-1,5-diol, un agente farmacológicamente activo, en el que el agente farmacológicamente activo se selecciona entre esteroides, agentes antimicóticos, antibióticos, agentes antivirales, antisépticos, agentes para el tratamiento del acné, agentes para el tratamiento de la psoriasis y eczema, así como otros agentes usados en el tratamiento de enfermedades que afectan a la piel, y un portador cosmética o farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la composición no comprende polisiloxano, siloxano volátil, fosfatidilcolina, creatina, carnitina, pantenol, ácido pirúvico, monoglicérido de ácido láurico ni monoglicérido de ácido mirístico.

[0011] Según un primer aspecto preferido de la invención, la composición comprende el 20-35% de pentano-1,5-diol.

[0012] Según un segundo aspecto preferido de la invención, la composición de la invención comprende un agente de ajuste de la tonicidad; del 0,1 al 30% en peso de polietilenglicol; un agente de absorción de UV; un colorante seleccionado entre óxido de titanio, carbonato de calcio y óxido de zinc; un agente fragante.

[0013] Según un tercer aspecto preferido de la invención, la composición está en forma de una crema, un líquido, una pomada, una pasta, un gel, un champú, un aerosol y un lápiz de labios.

[0014] Según un cuarto aspecto preferido de la invención, la composición comprende una cera emulsionante aniónica.

[0015] Según un quinto aspecto preferido de la invención, el agente farmacológicamente activo se selecciona entre esteroides, agentes antimicóticos, agentes antivirales, antisépticos y agentes para el tratamiento de psoriasis y eczema. Según un sexto aspecto preferido de la invención, la composición comprende ácido salicílico.

[0016] Según un séptimo aspecto preferido de la invención se da a conocer un parche cosmético o médico impregnado con la composición de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

EJEMPLO 1. Liberación de tiratricol.

[0017] En este estudio se utilizó el compuesto tiratricol de la hormona tiroides debido a su efecto farmacológico sobre una serie de afecciones de la piel, tales como ictiosis, psoriasis, acné, atrofia por corticosteroides, y cicatrización de la piel (WO 96140048).

[0018] Crema crema A según la invención: se mezclaron el 0,1% en peso de tiratricol pulverulento con el 89,9% en peso de la base de crema Essex® (schering Plough) que contenía el 10% en peso de pentano-1,5-diol.

[0019] Crema B de la técnica anterior: se mezclaron el 0,1% en peso de tiratricol pulverulento con una mezcla del 10% en peso de propano-1,2-diol y el 89,9% en peso de base de crema Essex® (Schering Plough).

[0020] Se compararon las cremas A y B con respecto a la liberación de tiratricol en un sistema de membranas multicapa para la determinación de la absorción percutánea (Bronaught, RL y Stewart, RL, Methods for in vitro percutaneous absorption studies III. Hydrophobic compounds. J Pharm Soc., 1984; 73: 1255-1258); Bronaught RL et al., *Determination of Percutaneous Absorption by In Vitro Techniques*). Bronaught RL et al. Methods for in vitro percutaneous absorption studies II. Comparison of human and animal skin. Toxicol Appl Pharmacol 1982; 62: 481-488; Bronaught RL et al. Methods for in vitro percutaneous absorption studies VI. Preparation of the barrier layer. J Pharm Sci 1986, 76; 487-491). Se utilizó un sistema de penetración de la piel 3-6 item LG-1084-CS (3,0 ml de células) fabricado por Laboratory Glass Apparatus Inc. (Berkeley, CA, EE.UU.). Los resultados mostrados en las Tablas 1a - 1c y la figura 1 demuestran la liberación superior del tiratricol de la Crema A del 62% en peso que se libera en 300 min a diferencia del 41% en peso de tiratricol de la Crema B.

Tabla 1a. Liberación de tiratricol (0,1% en peso) de una composición que consiste, además, en el 10% en peso de pentano-1,5-diol y del 89,9% en peso de crema Essex en un sistema de membranas multicapa

Crema	Tiempo (min)	Membrana 1	Membrana 2	Membrana 3	Σ Membranas 1-3	µg de tiratricol liberados de 10 mg de crema
		Cantidad de tiratricol liberado (en %)				
A	30	14,65 (± 1,85)	10,87 (± 1,09)	7,35 (± 0,36)	32,88 (± 2,47)	2,98 (± 0,22)
A	100	25,30 (± 2,94)	17,53 (± 1,55)	14,39 (± 3,62)	57,22 (± 3,79)	5,19 (± 0,34)
A	300	26,14 (± 0,77)	19,06 (± 3,19)	16,87 (± 1,78)	62,06 (± 4,02)	5,63 (± 0,36)

Tabla 1b. Liberación de tiratricol (0,1% en peso) de una composición que consiste, además, en el 10% en peso de

propano-1,2-diol y del 89,9% en peso de crema Essex en un sistema de membranas multicapa

Crema	Tiempo (min)	Membrana 1	Membrana 2	Membrana 3	Σ Membranas 1-3	µg de tiratricol liberados de 10 mg de crema
		Cantidad de tiratricol liberado (en %)				
B	30	8,36 (± 3,04)	3,18 (± 1,84)	0,59 (± 0,63)	13,66 (± 2,24)	1,14 (± 0,37)
B	100	19,27 (± 3,08)	13,16 (± 5,16)	4,95 (± 4,95)	37,38 (± 5,53)	3,50 (± 0,52)
B	300	18,39 (± 3,16)	12,04 (± 2,00)	10,27 (± 0,82)	40,70 (± 3,02)	3,81 (± 0,28)

5 Tabla 1c. Liberación de tiratricol de crema Essex que comprende el 6% y el 10% de propano-1,2-diol y el 10% (todos en peso) de pentano-1,5-diol

Tiempo (min)	Propanol-1,2-diol, 6% en peso	Propanol-1,2-diol, 10% en peso (B)	Pentano-1,5-diol, 10% en peso (A)
	Cantidad de tiratricol liberado (en %)		
30	11,43 (± 2,23)	13,66 (± 2,24)	32,88 (± 2,47)
100	24,70 (± 1,89)	37,38 (± 5,53)	57,22 (± 3,79)
300	36,94 (± 2,72)	40,70 (± 3,02)	62,06 (± 4,02)

Figura 1. Liberación de tiratricol de composiciones de crema Essex

10

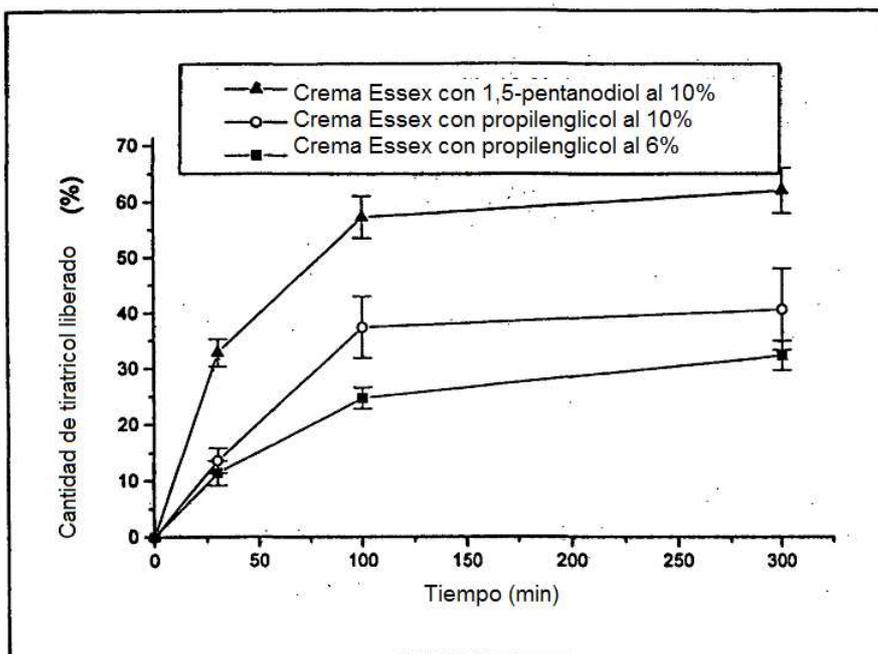
15

20

25

30

35



40 [0021] EJEMPLO 2. Capacidad de unión a agua in vitro de pentano-1,5-diol, propano-1,2-diol, y urea. La capacidad de unión a agua de pentano-1,5-diol, propano-1,2-diol, y urea se investigó in vitro utilizando trozos de estrato córneo humano de un voluntario (para el procedimiento, véase: Swanbeck, G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. Acta derm.-Venerol. 48: 123-127, 1968). Se cortaron en trozos de aproximadamente 3 x 3 x 0,5 mm y se usaron tal cual. Las muestras se sumergieron durante 12 horas en agua destilada, pentano-1,5-diol acuoso (10% en peso), propano-1,2-diol acuoso (10% en peso) o urea acuosa (10% en peso). Las muestras a continuación se transfirieron sobre papel de filtro y se colocaron en humedad sobre una solución saturada de tartrato de sodio que proporcionaba una humedad relativa de aproximadamente el 85% a 22°C. Después de 6 horas, las muestras se retiraron y se pesaron. Se obtuvo su contenido de agua a las 6 h restando el peso de las muestras secas durante 24 horas en una atmósfera seca a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la Tabla 2. La capacidad de unión a agua después de 6 horas fue del 9% en peso para pentano-1,5-diol, el 7% en peso para el propano-1,2-diol, y el 17% en peso para la urea. Una solución acuosa que contenía el 20% de pentano-1,5-diol aumentó la capacidad de unión a agua hasta el 13% en peso (contenido de agua del 24%).

50

Tabla 2. Efecto de la absorción de agua de los trozos de estrato córneo preincubadas con soluciones al 10% (en peso) de pentano-1,5-diol, propano-1,2-diol, y urea después de 6 horas de incubación en una atmósfera con una humedad relativa del 85% a temperatura ambiente.

5

Sustancia	Absorción de agua después de 6 horas % (mg)	Peso en seco (mg)
pentanol-1,5-diol	20% (0,0075)	0,0062
propano-1,2-diol	18% (0,0032)	0,0027
urea	28% (0,0109)	0,0085
agua destilada (control)	11% (0,0049)	0,0044

EJEMPLO 3. Toxicidad aguda de pentano-1,5-diol.

[0022]

10 (a) La toxicidad aguda se ensayó en ratas macho Carworth-Wistar que pesaban de 90 a 120 g. La dosis administrada por vía oral se incrementó logarímicamente en un factor de 2. El diol se administró como tal y se diluyó en agua, aceite o agar. La mortalidad se investigó durante un periodo de quince días; LD₅₀ = 5,89 g/kg de peso corporal.

15 (b) La penetración de la piel del conejo por pentano-1,5-diol se analizó con un modelo "cuff". Se rasuró el pelo de la parte posterior de cuatro conejos macho con un peso de 2,5 a 3,5 kg mediante afeitado, se aplicó el diol a la piel y se tapó la piel con película de plástico durante 24 horas. Los animales se inmovilizaron durante el período de prueba. Después de la exposición, se observaron los animales durante un período de quince días para la mortalidad que se encontró que era mayor de 20 ml/kg, la dosis más alta ensayada.

20 (c) (c) Inhalación de pentano-1,5-diol. Se hizo que seis ratas respiraran aire saturado con el diol durante un período de 8 horas. Ninguno de los animales murió.

EJEMPLO 4. Pruebas de irritación de piel y ojos.

[0023]

25 (a) La piel afeitada de 5 conejos albinos se expuso a pentano-1,5-diol durante 24 horas y el efecto se evaluó mediante la escala graduada 1 (ninguna irritación) a 10 (irritación máxima). Se obtuvo consistentemente una puntuación de 1.

(b) Se administró pentano-1,5-diol al ojo (conjuntiva) de cinco conejos albinos. Sólo se observó una irritación muy leve (puntuación 2 en una escala 1-10).

30

EJEMPLO 5. Parche médico proporcionado con la composición A.

[0024] Se proporcionó un parche de algodón médico (5 x 5 x aprox. 1 cm) soportado por polietileno perforado en un lado con aproximadamente 3 g de la composición A en su cara frontal y se colocó contra la piel de un voluntario (parte superior del brazo izquierdo) durante un período de 24 horas. Tras la retirada de la piel parecía libre de irritación.

35

[0025] EJEMPLO 6. Capacidad de unión a agua de pentano-1,5-diol. La piel seca es un problema en pacientes con dermatitis atópica, psoriasis, ictiosis y muchos otros trastornos dermatológicos. Se ha utilizado urea o una combinación de urea y cloruro de sodio en varias formulaciones (cremas, lociones, etc.) durante muchos años para tratar la piel seca. Un problema importante con estas formulaciones es la picazón y ardor cuando se aplican sobre la piel eccematosa.

40

[0026] El objetivo de los presentes experimentos fue evaluar la capacidad de unión a agua de pentano-1,5-diol in vitro, y compararla con la de urea.

45

[0027] Se utilizaron trozos de estrato córneo de la planta de 7 voluntarios sanos. Se cortaron en trozos de aproximadamente 3 x 3 x 0,5 mm y se usaron tal cual. Las muestras se sumergieron durante 12 horas en agua destilada, pentano-1,5-diol acuoso (20% en peso) y urea acuosa (10% en peso). A continuación, las muestras se secaron sobre papel de filtro y se colocaron en una cámara húmeda con una solución saturada de sal de tartrato de sodio que proporcionaba una humedad relativa, en la cámara, de aproximadamente el 85%. Las muestras se retiraron después de 24 horas para el pesaje. El contenido de agua (WC) de las muestras a las 24 horas se obtuvo restando el peso de la muestra después de secar durante 24 horas en una atmósfera seca a temperatura ambiente.

50

[0028] Los resultados se indican en la Tabla 3. La capacidad de unión a agua se estimó restando el WC para el estrato córneo incubado con agua destilada durante 24 horas del WC para los trozos de estrato córneo incubados con las sustancias de ensayo durante 24 horas. La capacidad de unión de agua después de 24 horas fue del 23% (promedio) para el pentano-1,5-diol y del 16% (promedio) para la urea. De este modo, con la composición de unión a agua de la invención que contiene el 20% en peso de pentano-1,5-diol, se obtuvo un mejor efecto de retención de agua que con una composición acuosa que contenía el 10% en peso de urea. Mientras que la última composición

60

daba lugar a picor cuando se aplicaba a piel eczematosa, este efecto negativo no se encuentra con la composición según la invención.

5 Tabla 3. Efecto sobre la absorción de agua en trozos de estrato córneo preincubados con una solución al 20% (en agua destilada) de pentano-1,5-diol y una solución al 10% (en agua) de urea y agua destilada destilada, como control, después de 24 horas de incubación en una atmósfera con una humedad relativa del 85%.

Sustancia	Absorción de agua en porcentaje del peso en seco después de 24 horas de incubación en humedad relativa del 85%	Capacidad de unión a agua
Pentanol-1,5-diol	43%, intervalo 36-50%	23%
Urea	36%, intervalo 24-47%	16%
Agua destilada (control)	20%, intervalo 14-24%	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición tópica que comprende del 15% en peso al 40% en peso de pentano-1,5-diol, un agente farmacológicamente activo, en el que el agente farmacológicamente activo se selecciona entre esteroides, agentes antimicóticos, antibióticos, agentes antivirales, antisépticos, agentes para el tratamiento del acné, agentes para el tratamiento de la psoriasis y eczema, así como otros agentes usados en el tratamiento de enfermedades que afectan a la piel, y un portador cosmética o farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la composición no comprende polisiloxano, siloxano volátil, fosfatidilcolina, creatina, carnitina, pantenol, ácido pirúvico, monoglicérido de ácido láurico ni monoglicérido de ácido mirístico.
- 10 2. Composición, según la reivindicación 1, que comprende el 20-35% en peso de pentano-1,5-diol.
- 15 3. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el agente farmacológicamente activo se selecciona entre esteroides, agentes antimicóticos, agentes antivirales, antisépticos y agentes para el tratamiento de la psoriasis y eczema.
- 20 4. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende un agente de ajuste de la tonicidad.
5. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende un agente de adsorción de UV.
- 25 6. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende del 0,1 al 30% en peso de polietilenglicol.
7. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende un colorante seleccionado entre óxido de titanio, carbonato de calcio y óxido de zinc.
- 30 8. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende una cera emulsionante aniónica.
9. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de una crema, un líquido, una pomada, una pasta, un gel, un champú, un aerosol y un lápiz de labios.
- 35 10. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende ácido salicílico.
11. Parche cosmético, farmacéutico o médico impregnado con la composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.