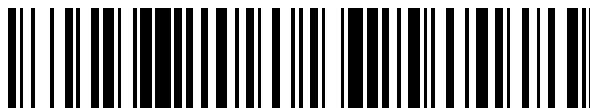


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 714**

21 Número de solicitud: 201630505

51 Int. Cl.:

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 31/733 (2006.01)

A61K 31/716 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

21.04.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

23.10.2017

71 Solicitantes:

LABORATORIOS CINFA, S.A. (100.0%)
Olaz Chipi, 10 Polígono Areta
31620 HUARTE (Navarra) ES

72 Inventor/es:

GARRE CONTRERAS, Aurora Del Carmen ;
MEZQUITA REGUEIRO , Susana y
ELIZARI GALAR , Maialen

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE ÁCIDO HIALURÓNICO DE ELEVADO PESO MOLECULAR, INULINA Y ALFA-GLUCANO OLIGOSACÁRIDO**

57 Resumen:

Composición que comprende ácido hialurónico de elevado peso molecular, inulina y alfa-glucano oligosacárido.

La invención se refiere a una composición que comprende de 0,001 a 0,1% (p/p) de ácido hialurónico de elevado peso molecular o sus sales farmacéutica o cosméticamente aceptables, de 0,01 a 5% (p/p) de inulina, y de 0,01 a 5% (p/p) de alfa-glucano oligosacárido. La invención también se refiere al uso tópico de esta composición para la preparación de una composición para el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas de pieles especiales seleccionadas del grupo que consiste en pieles con exceso de grasa e imperfecciones, pieles sensibles hiper-reactivas y pieles excesivamente secas o descamadas.

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende ácido hialurónico de elevado peso molecular, inulina y alfa-glucano oligosacárido

5

La presente invención se refiere al campo de la dermatología y la cosmética, en particular a composiciones que comprenden compuestos prebióticos y ácido hialurónico de elevado peso molecular para el tratamiento de pieles especiales que padecen frecuentes afecciones como dermatitis atópica, dermatitis seborreica, acné
10 hipersensibilidad cutánea, eczema, xerosis, eritrosis o rosácea.

ESTADO DE LA TÉCNICA

La piel humana, con un área de superficie de 17.000 cm², aproximadamente, es uno
15 de los órganos más grandes del cuerpo humano; su capa más externa está formada por un epitelio estratificado, la epidermis. Es muy hidrófoba, relativamente impermeable y muy resistente. Al estar localizada en la interfaz entre el ambiente y los órganos vitales, la piel tiene la capacidad de mantener una barrera efectiva contra la pérdida de fluidos corporales y una protección contra el daño físico y químico.

20

Además de barrera física, la piel es una barrera inmunológica, cuyos principales constituyentes son: los péptidos antimicrobianos, que pueden ser inducidos tanto en lesiones inflamatorias como en ausencia de inflamación, receptores como los TLR que participan en el reconocimiento de componentes microbianos por la subsecuente
25 activación de vías de señalización que resultan en la expresión de citocinas proinflamatorias e interferones, y linfocitos T y B activados, representantes de la inmunidad adaptativa.

La función de barrera de la piel se ve complementada por la colonización de su
30 superficie por parte de la microflora cutánea. Esta está compuesta por un número limitado de especies, principalmente Gram positivas, residentes y transitorias. Las residentes se refieren a las especies que son viables y que se reproducen, por ejemplo, Propionibacterias (*Propionibacterium acnes*, *P. avidum* y *P. granulosum*), estafilococo negativo para coagulasa (*Staphylococcus epidermidis*), micrococos,
35 corinebacterias y acinetobacterias. Las especies transitorias se refieren a las especies

contaminantes con poca o ninguna capacidad de crecimiento y reproducción, como lo son *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas spp.* Cuando la microflora cutánea se encuentra en equilibrio, las especies residentes ocupan un espacio que evita la colonización por microorganismos patógenos.

5

En la piel sana, las agresiones químicas, microbiológicas y mecánicas a la piel no tienen en general consecuencias, ya que sus mecanismos protectores son capaces de compensar fácilmente tales perturbaciones. Sin embargo, incluso en el caso de desviaciones no patológicas de la norma, por ejemplo, como resultado de daño por desgaste o irritaciones causadas por el medio ambiente, lesiones, daño solar, envejecimiento de la piel etc., se deteriora el mecanismo de protección en la superficie de la piel. La disrupción, por diversas causas, de la barrera cutánea puede provocar además un deterioro de la inmunidad innata de la piel. Ambas condiciones, la disrupción de la barrera y el deterioro de la inmunidad, subyacen en la aparición de la mayoría de enfermedades y afecciones cutáneas.

15

En el caso de la piel patológicamente sensible, el daño de la barrera está presente a priori. La consecuencia es el aumento de la permeabilidad de la capa córnea y la insuficiente protección de la piel contra la pérdida de sustancias higroscópicas y agua. Este tipo de piel reacciona de manera excesiva ante agresiones normalmente bien toleradas, como un cambio brusco de temperatura, viento, frío, determinados productos dermocosméticos o una emoción muy fuerte. Clínicamente se trata de pieles inestables, que alternan episodios de normalidad con otros de irritación con enrojecimiento, sequedad e incluso descamación y erupciones.

20

25

En las pieles con exceso de grasa la disrupción de la barrera cutánea contribuye a la proliferación del acné o la dermatitis seborreica. El acné es la enfermedad de la piel más común, siendo muy frecuente en los adolescentes y en los jóvenes. Su etiología es multifactorial siendo los factores principales en la producción de acné: 1- El aumento de producción de sebo e hiperplasia de la glándula sebácea; 2- La descamación anormal de los queratinocitos; 3- La presencia de *Propionibacterium acnes*; y 4- La inflamación. La dermatitis seborreica hace que se formen escamas, que van de blancas a amarillentas, en áreas grasientas como el cuero cabelludo, la cara o dentro del oído. Puede ocurrir con o sin enrojecimiento cutáneo y, aunque se desconocen las causas, se relaciona con la irritación causada por un hongo llamado

30

35

malassezia, que coloniza en zonas cutáneas muy grasas, y causa microinflamaciones.

Otra afección muy común en la que se ve afectada la barrera cutánea es la dermatitis atópica. Cada vez más frecuente en los niños, sobre todo en los bebés, los brotes de dermatitis atópica normalmente empiezan con una simple rojez en la piel que causa
5 picor. A continuación la piel se vuelve seca y rugosa y en ocasiones comienza a supurar antes de que se formen las ampollas. Muchas personas tienen una predisposición genética para la dermatitis atópica. Aquellos que están afectados por esta enfermedad tienen un sistema inmune muy reactivo. Además, la piel atópica
10 muestra una extrema sequedad constitucional. Los alérgenos de nuestro medio ambiente pueden penetrar profundamente en las capas más bajas de la epidermis como consecuencia de la modificación de la barrera cutánea, estimulando el sistema inmune, el cual reacciona de manera exagerada provocando la aparición de los síntomas clínicos de la dermatitis atópica.

15 El tratamiento de las afecciones cutáneas anteriores, y otras asociadas, se basa principalmente en la aplicación de cremas y ungüentos humectantes cuya efectividad es relativa o, incluso, pobre en muchos casos. En particular, preparaciones a base de ácido hialurónico gozan de gran popularidad. El ácido hialurónico es capaz de retener
20 el agua en un porcentaje equivalente a miles de veces su peso. Es por ello que se emplea con éxito para la hidratación de la epidermis. Adicionalmente se ha descrito la capacidad del ácido hialurónico para reconstituir las fibras que sostienen los tejidos de la piel, dando una mejor forma a la piel. El hecho de que este compuesto ya se encuentra presente en cantidades importantes de forma natural en la piel contribuye a
25 su buena fama como ingrediente dermocosmético en cremas hidratantes y reconstituyentes.

Sin embargo, la contribución de estos remedios a reparar de la función de barrera en las patologías o afecciones cutáneas arriba mencionadas no es del todo eficaz y,
30 además, es muy limitada en el tiempo. Por eso es frecuente el uso de compuestos farmacéuticos activos como antibióticos (en el caso del acné) o corticoides (en el caso de la dermatitis atópica) cuyo uso continuado no es conveniente, lo que los hace poco recomendables para el tratamiento de las afecciones de interés, las cuales, por su etiología, se repiten frecuentemente o perduran durante periodos prolongados de
35 tiempo. Es por ello que exista la necesidad de proporcionar nuevas composiciones que

procuren una buena eficacia a largo plazo y sin contraindicaciones en el tratamiento de afecciones tales como la dermatitis atópica, dermatitis seborréica, acné, hipersensibilidad cutánea, etc.

5 EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Los inventores han desarrollado una composición que comprende prebióticos y ácido hialurónico de elevado peso molecular que resulta eficaz en el tratamiento de afecciones cutáneas en cuyo origen subyace una disrupción de la función de barrera de la piel. Esta composición puede utilizarse durante periodos prolongados de tiempo y no presenta ninguna contraindicación.

Así, un primer aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende: de 0,001 a 0,1 % (p/p) de ácido hialurónico de elevado peso molecular o sus sales farmacéutica o cosméticamente aceptables, de 0,01 a 5 % (p/p) de inulina, y de 0,01 a 5 % (p/p) de alfa-glucano oligosacárido.

Las concentraciones referidas se refieren a porcentajes en peso (% p/p), o lo que es lo mismo, gramos de producto por 100 g de la composición total. La combinación de los componentes activos es particularmente adecuada para hacer frente a afecciones como la dermatitis atópica, dermatitis seborreica, acné, hipersensibilidad cutánea, rosácea, xerosis, eczema, eritrosis, cuperosis, psoriasis y otras afecciones en las que subyace una disrupción de la función barrera de la piel. Estas afecciones son frecuentes en pieles especiales que se pueden dividir en tres grandes grupos: 1- pieles con exceso de grasa e imperfecciones, que tienen tendencia al acné y dermatitis seborreica; 2- pieles sensibles hiper reactivas, que tienen tendencia a la eritrosis, cuperosis y rosácea; y 3- pieles excesivamente secas o descamadas, con tendencia a la dermatitis atópica, la psoriasis, el eczema o la xerosis.

Tal y como se demuestra en los ejemplos de la presente solicitud, la aplicación tópica de las composiciones de la invención repara la función de barrera de la piel y reestablece el equilibrio de la microflora cutánea. Todo ello redundando no sólo en una mejora los síntomas de las afecciones que afectan a estas pieles sensibles (prurito, eczema, inflamación, descamación) sino que también previene su aparición e incide

sobre los mecanismos patológicos de dichas afecciones. La efectividad de la combinación de activos de la composición de la invención, sin necesidad de añadir otro tipo de activos cuyo uso a largo plazo está desaconsejado, es sorprendente, permitiendo su aplicación a una gran mayoría de población (incluyendo ancianos,
5 enfermos con diferentes patologías, niños, embarazadas y bebés) debido a su ausencia de contraindicaciones y efectos secundarios.

Así un segundo aspecto de la invención se refiere al uso de la composición definida en el primer aspecto para la preparación de una composición tópica para el tratamiento
10 y/o prevención de afecciones cutáneas de pieles especiales seleccionadas del grupo que consiste en pieles con exceso de grasa e imperfecciones, pieles sensibles hiper-reactivas y pieles excesivamente secas o descamadas. Este aspecto se puede reformular como la composición definida en el primer aspecto para uso tópico en el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas de pieles especiales seleccionadas
15 del grupo que consiste en pieles con exceso de grasa e imperfecciones, pieles sensibles hiper-reactivas y pieles excesivamente secas o descamadas

La invención también se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas de pieles especiales seleccionadas del grupo que consiste en
20 pieles con exceso de grasa e imperfecciones, pieles sensibles hiper-reactivas y pieles excesivamente secas o descamadas que comprende la administración tópica de una cantidad efectiva de la composición definida en el primer aspecto junto con vehículos y/o excipientes tópicamente aceptables, a un sujeto en necesidad de la misma

25 EXPLICACIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a una composición que comprende ácido hialurónico de elevado peso molecular o alguna de sus sales farmacéutica o cosméticamente aceptables, inulina y alfa-glucano oligosacárido con efecto reparador de la barrera
30 cutánea y de restablecimiento del equilibrio de la flora cutánea que resulta efectiva en el tratamiento de afecciones que afectan a pieles especiales.

El ácido hialurónico (nº CAS: 9004-61-9) es un polisacárido glicosaminoglicano constituido por dímeros de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico. En humanos se
35 encuentra en grandes cantidades en las articulaciones, los cartílagos y la piel. Su

incorporación a productos cosméticos y dermatológicos es conocida desde hace muchos años cumpliendo principalmente una función humectante en cremas y ungüentos de uso tópico (Becker L. *et al*, International Journal of Toxicology 2009, vol. 28, nº 4S, p. 5-67). En este tipo de composiciones para uso tópico contienen con frecuencia una sal farmacéutica o cosméticamente aceptable del ácido hialurónico, en particular hialuronato sódico (nº CAS: 9067-32-7) o potásico (nº. CAS: 31799-91-4). Las propiedades beneficiosas para la piel del ácido hialurónico son extensibles a sus sales farmacéutica o cosméticamente aceptables, en particular a su sal sódica y potásica.

El ácido hialurónico (o hialuronato) de elevado peso molecular se refiere a aquel que tiene un peso molecular igual o superior a 300 KDa, por ejemplo de 300 a 5000 KDa, en particular igual o superior a 500 KDa, por ejemplo de 500 a 2000 KDa, más particularmente de 1000 a 2000 KDa. El ácido hialurónico de alto peso molecular forma películas viscoelásticas semipermeables tipo gel que hidratan la piel. Cuanto mayor sea el tamaño molecular, mayor será la agregación y el entrelazamiento de las moléculas, y por lo tanto, mayor la película viscoelástica asociado a la superficie de la piel. Debido a su alto peso molecular, este ácido hialurónico no penetra más profundo que las grietas entre las células de descamación de la piel. Este componente se puede obtener de fuentes comerciales.

La inulina y el alfa-glucano oligosacárido son hidratos de carbono considerados prebióticos, es decir, compuestos no digeribles por los ácidos y enzimas del tracto gastrointestinal humano pero que estimulan el crecimiento y la actividad de bacterias beneficiosas para la flora, en el caso de la presente invención, de la flora cutánea. La inulina (nº CAS: 9005-80-5) es un polisacárido compuesto por unidades de fructosa que se extrae de las raíces, tubérculos y rizomas de ciertas plantas fanerógamas (Bardana, achicoria, diente de león, yacón, etc.). El alfa-glucano oligosacárido (nº CAS: 27707-45-5) es, como su nombre indica, un oligosacárido compuesto por dímeros de sacarosa y maltosa. Se obtiene a partir de sacarosa y maltosa mediante síntesis enzimática con enzima glicosiltransferasa. Este componente también está comercialmente disponible.

En una realización particular, la composición comprende:

de 0,005 a 0,05 % (p/p) de ácido hialurónico de elevado peso molecular o sus sales farmacéutica o cosméticamente aceptables,

de 0,05 a 1 % (p/p) de inulina, y

de 0,05 a 1 % (p/p) de alfa-glucano oligosacárido.

5

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

de 0,07 a 0,03 % (p/p) de ácido hialurónico de elevado peso molecular o sus sales farmacéutica o cosméticamente aceptables,

de 0,1 a 0,6 % (p/p) de inulina, y

10 de 0,05 a 0,15 % (p/p) de alfa-glucano oligosacárido

En otra realización particular, la composición comprende:

0,01 % (p/p) de ácido hialurónico de elevado peso molecular o sus sales farmacéutica o cosméticamente aceptables,

15 0,4 % (p/p) de inulina, y

0,1 % (p/p) de alfa-glucano oligosacárido.

En otra realización particular la composición contiene hialuronato sódico o potásico de elevado peso molecular.

20

Preferentemente las composiciones de la invención son composiciones para uso tópico. Dichas composiciones tópicas contienen además, vehículos y/o excipientes tópicamente aceptables. Por "vehículos y/o excipientes tópicamente aceptables" se entiende compuestos que son apropiados para administración tópica, que pueden ser

25 excipientes y vehículos farmacéuticos o cosméticos generalmente conocidos en el estado de la técnica. Así pues, las composiciones de la invención pueden ser composiciones tópicas cosméticas o farmacéuticas y contener vehículos y/o excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables. Tales excipientes y vehículos incluyen, pero no se limitan a, agentes hidratantes, emolientes, emulsionantes,

30 disolventes, espesantes, agentes reguladores del pH, antioxidantes, conservantes, vehículos, o sus mezclas. Los excipientes y/o vehículos usados tienen afinidad por la piel, son bien tolerados, estables y se usan en una cantidad adecuada para proporcionar la consistencia deseada, y facilidad de aplicación. Adicionalmente, las composiciones pueden contener otros componentes tales como fragancias, colorantes

35 y otros componentes conocidos en el estado de la técnica para su uso en

formulaciones tópicas. Los excipientes y vehículos farmacéutica y cosméticamente aceptables para uso tópico son conocidos en el estado de la materia de la cosmética y la farmacia. En una realización particular, las composiciones tópicas de la invención son composiciones cosméticas y comprenden vehículos y/o excipientes cosméticamente aceptables.

Las composiciones tópicas de la invención pueden aplicarse a la piel y los labios en forma de: un gel, crema, loción, emulsión, pomada, una dispersión vesicular no iónica, aerosol, crema gel, gel crema, suspensión, dispersión, polvo, barra sólida, toallita, cataplasma, espuma, espray, aceite, líquido, barra, un parche de poliuretano, un parche de silicona, una solución o cualquier otra forma que se conoce en la técnica de la cosmética y la farmacia.

Las composiciones de la invención pueden incorporar adicionalmente otros principios activos. Ejemplos no limitantes de agentes activos adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención son: agentes de filtro solar, agentes calmantes de la piel, antioxidantes, vitaminas, minerales, agentes antiseborreicos, vasodilatadores, inhibidores de la melanogénesis, antialérgenos, antifúngicos, antisépticos, analgésicos, inhibidores de la óxido nítrico sintasa, repelentes de insectos, agentes autobronceadores, promotores de la penetración en la piel, agentes refrescantes de la piel, agentes quelantes, colorantes que incluyen barnices y pigmentos que pueden estar sin tratar o químicamente tratados en la superficie para mejorar la humectabilidad o alguna otra propiedad, agentes perlantes, emolientes, agentes para estimular la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o para prevenir su degradación, agentes para estimular la proliferación de fibroblastos y/o para estimular la diferenciación de queratinocitos, relajantes musculares, agentes tensionantes, agentes antipolución y/o secuestrantes de radicales libres, anestésicos, antineoplásicos, antivíricos, agentes hipopigmentantes, agentes de refuerzo del sistema inmunitario, agentes supresores del sistema inmunitario, agentes antiinflamatorios, repelentes de insectos, agentes de mateado, agentes fotoestabilizantes, conservantes, protectores de la piel y agentes de tinción.

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden prepararse según procedimientos muy conocidos en el estado de la materia. Los excipientes y/o vehículos apropiados, y sus cantidades, pueden ser fácilmente determinados por

aquellos expertos en la materia según el tipo de formulación que se prepare y a las regiones de la piel humana a las que dicha composición deba administrarse. Así, el experto en la materia podrá seleccionar y/o evitar sustancias auxiliares que podrían ser adecuadas o inadecuadas para su uso en las diferentes regiones de la piel, por ejemplo, cara, cuello, brazos, piernas, etc. La combinación particular de componentes en la composición se determina ampliamente por compatibilidad química. Particularmente, una selección tal tiene en cuenta que los componentes no interfieran con el efecto de urea e isoleucina.

10 Por ejemplo, la composición según la invención puede contener:

En el caso de una emulsión:

- Aceites (vegetales o minerales), ceras y grasas (alcoholes de cadena larga) hasta 30%
- 15 Siliconas, también las volátiles (ciclopentasiloxano, dimeticona) hasta 20%
- Humectantes (glicerina, propilenglicol, PEG) hasta 20%
- Etanol (alcohol, alcohol denat.) hasta 10%
- Otros ingredientes activos (vitaminas, antioxidantes, extractos de plantas) hasta 10%
- Agentes de carga (talco, sílice, polvo de nailon) hasta 5%
- 20 Filtros ultravioleta hasta 5%
- Emulsificantes y surfactantes aniónicos, anfotéricos y no iónicos (PEG stearate, cetearéth) hasta 5%
- Conservantes y antimicrobianos hasta 2%
- Colorantes hasta 2%
- 25 Perfume hasta 1%
- Agua q.s. 100

En el caso de una solución o solución tónica:

- Etanol o solubilizantes (alcohol, alcohol denat, agua) hasta 70%
- 30 Humectantes (glicerina, PEG) hasta 25%
- Extractos de plantas hasta 10%
- Aceites (vegetales o minerales) hasta 5%
- Siliconas, también las volátiles (ciclopentasiloxano, dimeticona) hasta 5%
- Agentes de carga (sílice, polvo de nailon) hasta 5%
- 35 Otros ingredientes (vitaminas, filtros ultravioleta) hasta 5%

Emulsificantes y surfactantes aniónicos, anfotéricos y no iónicos (estearato de sorbitano) hasta 5%

Espesantes (carbómero) hasta 2%

Conservantes y antimicrobianos hasta 2%

5 Perfume hasta 1,5%

Colorantes hasta 1%

Agua q.s. 100

En la composición de la invención, la película que forma el ácido hialurónico o hialuronato de alto peso molecular alberga los compuestos prebióticos proporcionando una mejor hidratación, reparación de la barrera y liberando de forma efectiva los compuestos prebióticos de forma que estos favorecen el restablecimiento del equilibrio de la flora cutánea, evitando o erradicando el crecimiento y colonización excesivos de microorganismos no beneficiosos como *E. coli*, *S. aureus*, *Candida albicans* o incluso *Propionibacterium acnes*. Ello redunda en una mejora evidente de las afecciones que, como el acné, la dermatitis atópica, etc, afectan a pieles especiales cuyas barreras están deterioradas. La sinergia que se establece entre el ácido hialurónico de alto peso molecular, la inulina y el alfa-glucano oligosacárido es particularmente beneficiosa para la prevención y/o tratamiento de afecciones cutáneas de pieles especiales seleccionadas del grupo que consiste en pieles con exceso de grasa e imperfecciones, pieles sensibles hiper-reactivas y pieles excesivamente secas o descamadas. Una realización particular se refiere al uso tópico de la composición del primer aspecto de la invención para la preparación de una composición tópica cosmética para el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas de pieles especiales seleccionadas del grupo definido más arriba.

En una realización particular de la invención las afecciones cutáneas se caracterizan porque en ellas subyace una disrupción de la función barrera de la piel. En otra realización las afecciones cutáneas se caracterizan porque en ellas subyace además una alteración de la flora cutánea y/o una pérdida de inmunidad. Preferentemente el tratamiento de estas afecciones comprende reparar la función de barrera cutánea y reestablecer el equilibrio de la flora cutánea.

Las afecciones que afectan a las pieles sensibles en el sentido de la presente invención son: dermatitis atópica, dermatitis seborreica, acné, hipersensibilidad

cutánea, rosácea, psoriasis, eritrosis facial, y cuperosis facial. El anterior listado no es limitativo, pudiendo existir otras afecciones no mencionadas que se caracterizan porque en ellas subyace una disrupción de la función barrera de la piel y, en ocasiones, la alteración de la flora cutánea y la pérdida de inmunidad, que también
5 quedarían incluidas en el ámbito de la presente invención.

En una realización particular la afección cutánea se selecciona de dermatitis atópica y acné.

10 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los
15 siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1. Porcentaje de resazurina respecto al grupo Control Sano a lo largo de la duración del estudio (7 días) en lesión por corte.

25 FIG. 2. Porcentaje de resazurina respecto al grupo Control Sano a lo largo de la duración del estudio (7 días) en quemadura química.

FIG. 3. Cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina (H&E). A) Grupo Corte 10x; B) Grupo corte y tratamiento 10x; C) Grupo corte y tratamiento 20x.

30

FIG. 4. Cortes histológicos teñidos con H&E. A) Grupo Control Sano 10x; B) Grupo quemadura química y tratamiento 10x; C) Grupo quemadura química 10x.

FIG. 5. Contaje celular de *S. aureus* a lo largo de 48 horas en un medio salino. Línea azul; microorganismo incubado sin la composición C. Línea roja; microorganismo incubado con la composición C.

5 FIG. 6. Comparativa normalizada entre ambos grupos experimentales de *S. aureus* en medio salino a lo largo de 48 horas. Los valores están calculados considerando el Grupo Control como 100 % de la población microbiana.

FIG. 7. Contaje celular de *P. acnes* a lo largo de 48 horas en un medio salino. Línea azul; microorganismo incubado sin la composición C. Línea roja; microorganismo incubado con la composición C.

FIG. 8. Comparativa normalizada entre ambos grupos experimentales de *P. acnes* en medio salino a lo largo de 48 horas. Los valores están calculados considerando el

15 Grupo Control como 100 % de la población microbiana.

FIG. 9. Contaje celular de *M. kristinae* a lo largo de 48 horas en un medio salino. Línea azul; microorganismo incubado sin la composición C. Línea roja; microorganismo incubado con la composición C.

20 FIG. 10. Comparativa normalizada entre ambos grupos experimentales de *M. kristinae* en medio salino a lo largo de 48 horas. Los valores están calculados considerando el Grupo Control como 100 % de la población microbiana.

25 FIG. 11. Contaje celular de *L. pentosus* a lo largo de 48 horas en un medio salino. Línea azul; microorganismo incubado sin la composición C. Línea roja; microorganismo incubado con la composición C.

FIG. 12. Comparativa normalizada entre ambos grupos experimentales de *L. pentosus*

30 en medio salino a lo largo de 48 horas. Los valores están calculados considerando el Grupo Control como 100 % de la población microbiana.

FIG. 13. Tinción Gram *in situ* sobre epidermis. A) *S. aureus* B) *S. aureus* + composición C.

35

FIG. 14. Tinción Gram *in situ* sobre epidermis. A) *P. acnes* B) *P. acnes* + composición C.

FIG. 15. Tinción Gram *in situ* sobre epidermis. A) *M. kristinae* B) *M. kristinae* +
5 composición C.

FIG. 16. Tinción Gram *in situ* sobre epidermis. A) *L.pentosus* B) *L. pentosus* +
composición C.

10 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos demuestran la capacidad reparadora/regenerativa de la
función barrera de la piel y la capacidad de mantenimiento/restablecimiento del
equilibrio de la flora cutánea de la composición de la invención. Los diferentes ensayos
15 de este estudio se realizaron en cultivos organotípicos de explantes de piel humana.

Para valorar la capacidad reparadora/regenerativa de la función barrera de la piel de la
composición de la invención el estudio se llevó a cabo en explantes de piel de un
paciente ante dos tipos de heridas en la piel; quemadura química y por corte. Para
20 valorar capacidad de mantenimiento/restablecimiento del equilibrio de la flora cutánea
el estudio se llevó a cabo en explantes de piel de un único paciente donde se
cultivaron en la epidermis cuatro microorganismos presentes en la microbiota de la
piel.

25 1. Estudios llevados a cabo:

1.1. CAPACIDAD REPARADORA/REGENERATIVA DE LA FUNCIÓN BARRERA (Estudio 1)

30 Se efectuó una lesión en la epidermis bien por corrosión química (ácido clorhídrico) o
bien por corte (bisturí). Los explantes lesionados fueron tratados con la composición
de la invención durante un total de 7 días tras la lesión, con una aplicación cada 12
horas. Los estudios llevados a cabo en dichos explantes fueron los siguientes:

35 1.1.1. Estudio viabilidad y metabolismo celular

Mediante el estudio fluorimétrico con resazurina se estudió el estado metabólico y viabilidad de los explantes de piel humana.

5 1.1.2. Estudio histológico.

A través de la tinción de hematoxilina-eosina se llevó a cabo un estudio macroscópico del estado de la dermis y epidermis en los diferentes explantes de piel.

10 1.2. CAPACIDAD DE MANTENIMIENTO/RESTABLECIMIENTO DEL EQUILIBRIO DE LA FLORA (Estudio 2)

Se cultivaron 4 microorganismos diferentes, presentes normalmente en la microbiota de la piel: *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes*, *Micrococcus kristinae* y
15 *Lactobacillus pentosus*. Los microorganismos se incubaron con la composición de la invención durante 48 horas, tanto en explantes de piel humana como en medio salino bajo en materia orgánica. Los estudios llevados a cabo en dichos explantes fueron los siguientes:

20 1.2.1. Contaje celular de los microorganismos

Contaje de los microorganismos presentes en medio salino bajo en carga orgánica donde se valoró el aumento o disminución de los diferentes organismos en presencia y ausencia del compuesto a estudio.

25

1.2.2. Tinción Gram *in situ* sobre la epidermis

Realización de tinción Gram en los diferentes explantes de piel. Para comprobar el crecimiento y expansión de los diferentes microorganismos sembrados sobre los
30 explantes en presencia o ausencia del compuesto a estudio

2. Materiales

Composición a estudio (composición de la invención): se estudió una composición
35 compuesta por 0.01 % (p/p) de ácido hialurónico de elevado peso molecular, 0.4 %

(p/p) de inulina, y 0.1 % (p/p) de alfa-glucano oligosacárido. Esta composición se denominará de ahora en adelante como composición C. El ácido hialurónico de DSM (Hyaluronic acid–BT, código de producto 50 3346 2) era un polvo puro de hialuronato de sodio de peso molecular en torno a 1,6 MDa. La inulina y alfa-glucano oligosacárido se proporcionaron a través del producto Biolin P (Gova Ingredients). Este producto consiste en un polvo que contiene en torno a un 80% (p/p) de inulina y en torno a un 20% (p/p) de alfa-glucano oligosacárido.

La composición C se preparó según el estudio a realizar suspendiendo los componentes a las concentraciones arriba indicadas en medio de cultivo de Eagle Modificado por Dulbecco (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) DMEM (estudio actividad reparadora de la barrera) o en tampón fosfato PBS (estudio recuperación de la flora microbiana).

Lo medios y soluciones utilizados en la fase experimental se indican a continuación:

Medio de Eagle Modificado por Dulbecco. Sigma D-5546.

Penicilina/streptomycin. Gibco L5L4O-L22.

Sal de Hank's Sigma H-2387.

Tampón fosfato PBS (10x). Roche 11 666 789001.

Explantos abdominales de piel humana, discos de 10 mm de diámetro

Resazurina. Sigma R7OL7.

Solución de formalina 10%. Sigma HT501128.

DPX, Medio de inclusión para la histología. Sigma 4458L

Hematoxilina. Sigma H9627 .

Eosina. Sigma 861006.

Gram Stain Kit. BD 212539.

Man, Rogosa and Sharpe (MRS) agar. Thermo Scientific PO0231.

RCM (medio de cultivo para clostridios reforzado). Thermo Scientific CM0L49.

PCA (agar de recuento de placas). Thermo Scientific CM0463.

3. Grupos experimentales

En el estudio de actividad reparadora de la barrera se incluyeron los siguientes grupos:

1. Grupo Control Sano: 4 explantes de piel sin ser lesionados.
2. Grupo Corte: 4 explantes de piel con incisiones profundas.
3. Grupo Corte + composición C: 4 explantes de piel con incisiones y post-tratadas con la composición C.
- 5 4. Grupo quemadura química: 4 explantes de piel lesionados por ácido clorhídrico.
5. Grupo quemadura + composición C: 4 explantes de piel con abrasión y post-tratadas con la composición C.

10 En el estudio de mantenimiento/restablecimiento del equilibrio de la flora se llevó a cabo un único ensayo, los grupos a estudio en esta tarea fueron los siguientes:

1. Grupo *S. aureus*. 4 explantes de piel incubados con *Staphylococcus aureus* durante 48 horas.
2. Grupo *S. aureus* + composición C. 4 explantes incubados con *Staphylococcus aureus* y composición C durante 48 horas.
- 15 3. Grupo *P. acnes*. 4 explantes de piel incubados con *Propionibacterium acnes* durante 48 horas.
4. Grupo *P. acnes* + composición C. 4 explantes incubados con *Propionibacterium acnes* y composición C durante 48 horas.
- 20 5. Grupo *M. kristinae*. 4 explantes de piel incubados con *Micrococcus kristinae* durante 48 horas.
6. Grupo *M. kristinae* + composición C. 4 explantes incubados con *Micrococcus kristinae* y composición C durante 48 horas.
7. Grupo *L. pentosus*. 4 explantes de piel incubados con *Lactobacillus pentosus*
- 25 durante 48 horas.
8. Grupo *L. pentosus* + composición C. 4 explantes incubados con *Lactobacillus pentosus* y composición C durante 48 horas.

30 La densidad de los microorganismos en todos los grupos experimentales fue de entre 10^5 y 10^6 ufc/ml (ufc=unidades formadoras de colonias).

4. Métodos

4.1 ENSAYO DE LA RESAZURINA

El colorante de la resazurina (7-hidroxi-3H-phenoxazin-3-ona 10-óxido) es ampliamente utilizado como indicador de viabilidad celular en ensayos de proliferación y citotoxicidad. El ensayo se basa en que las células viables y metabólicamente activas reducen la resazurina a resorufina (compuesto fluorescente), la cual se libera
 5 al medio de cultivo. Esta conversión es intracelular, facilitada por oxidorreductasas de origen mitocondrial, microsomal y citosólico. En un evento como abrasión química o física, donde se produce una pérdida de la proliferación y viabilidad celular, las células que componen el tejido epitelial pierden la capacidad de reducir la resazurina. Siendo el ratio de reducción de resazurina directamente proporcional al número de células
 10 viables presentes. Por lo tanto, la reducción de resazurina será una medida directa de la capacidad metabólica de las células de la piel.

Cada 24 horas, los explantes de piel fueron incubados con 6 μ M de resazurina durante al menos 1 hora. Posteriormente, se tomaron 100 μ l de sobrenadante de cada muestra
 15 y fueron transferidos a una placa de 96 pocillos. La resorufina producida fue medida por fluorimetría a una longitud de onda de excitación de 530-560 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm.

4.2. PROCESADO HISTOLÓGICO

20

4.2.1. Fijación e inclusión en parafina

Los explantes de piel destinados a los estudios morfológicos, fueron incubados en formalina al 10%, durante 24 - 48 horas máximo. Las muestras se mantuvieron en nevera a 4° C. Una vez fijada la muestra se incluyó en parafina según el siguiente
 25 protocolo: En primer lugar las piezas se deshidrataron mediante inmersión en alcoholes de graduación creciente: alcohol de 50° (1 hora 30 minutos), alcohol de 70° (1 hora 30 minutos), dos pases en alcohol de 96° de 1 hora 30 minutos cada uno y 3 pases en alcohol de 100° de 1 hora 30 minutos cada uno. Posteriormente se realizaron
 30 dos pases en benzoato de metilo. Para terminar con la inclusión en parafina líquida en estufa de 60°. Con las muestras en parafina líquida se pasó a la realización de los moldes de parafina mediante un dispensador de parafina. Finalizado el procesamiento, los bloques se cortaron en el microtomo. Se realizaron 5 cortes no seriados de 5 μ m de grosor de cada bloque, los cuales se tiñeron bien con Hematoxilina-Eosina, bien
 35 con orceína.

4.2.2. Tinción de Hematoxilina-Eosina (H&E)

- Para teñir los cortes de las muestras incluidas en parafina, en primer lugar se mantuvieron en la estufa durante 2 horas a 60°C y posteriormente se desparafinaron en citrosol (2 pases de 10 minutos cada uno). Se rehidrataron mediante inmersiones (de un minuto de duración) en alcoholes de graduación decreciente: alcohol absoluto, alcohol de 96° (2 pases), alcohol de 70° y finalmente se lavaron en agua corriente.
- En la tinción de H&E los cortes se introdujeron en la Hematoxilina de Harris durante 3 minutos y medio y se lavaron en agua corriente. Posteriormente los cortes se introdujeron en eosina alcohólica durante 20 segundos y se volvieron a lavar con agua corriente. La deshidratación se realizó en varios pases de 10 segundos cada uno: en alcohol de 70°, en alcohol de 96°, en alcohol absoluto (2 veces) y en alcohol absoluto al 50% con citrosol. Finalmente se aclararon en citrosol (2 baños de 10 minutos). Finalmente todos los cortes se montaron con medio de montaje histológico DPX.

4.3. CULTIVOS CELULARES MICROORGANISMOS

- Las diferentes cepas microbianas: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Propionibacterium acnés* ATCC 6919, *Micrococcus kristinae* ATCC 27570 y *Lactobacillus pentosus* ATCC 8041. El proceso de descongelación y siembra de las diferentes cepas se llevó a cabo siguiendo los pasos indicados por el distribuidor. Tanto *S. aureus* como *M. kirstinae* fueron cultivados a 37°C en medio PCA. *L. pentosus* fue cultivado a 37° en medio MRS. Y por último *P. acnes* fue cultivado a 37°C en condiciones de anaerobiosis en medio de cultivo RCM.

4.4. CONTROL CRECIMIENTO EN MEDIO SALINO

- Para poder determinar el efecto de la composición C sobre los diferentes microorganismos se llevó a cabo una siembra de dichos microorganismos en medio salino en ausencia o presencia de la composición. Se sembraron los distintos microorganismos en el medio salino con o sin la composición C a una densidad celular de 5×10^4 microorganismo/ml. Para posteriormente llevar dos recuentos diarios de dichas poblaciones microbianas durante 48 horas.

Los diferentes contajes celulares se llevaron a cabo a través de diluciones seriadas (1/10) de la matriz madre donde se sembraron los microorganismos, hasta llegar a una densidad de 10^2 - 10^5 ucf/ml (en base a patrones de turbidez). Para posteriormente sembrar 100-50 μ l de estas diluciones en placas agar (con el medio y las condiciones indicadas en el apartado 4.3.). Tras 24 horas, se realizó el contaje de las colonias presentes en dichas placas. Para que el contaje fuese representativo, cada placa debió tener entre 30 y 300 ucf.

4.5. TINCIÓN GRAM *IN SITU* SOBRE LOS EXPLANTES DE PIEL HUMANA

Sobre los explantes de piel humana se añadieron 10 μ l de solución salina en ausencia y presencia de la composición C, con una cantidad aproximada de microorganismos de 10^7 ucf/ml. Tras 48 horas de incubación de los diferentes microorganismos sobre los explantes de piel a 37°C y 4% CO₂, salvo para *Propionibacterium acnes* que fue incubado en condiciones de anaerobiosis, se llevó a cabo la tinción Gram *in situ* sobre los explantes de piel humana siguiendo el proceso indicado por la casa comercial BD. Se incubó el explante con cristal violeta durante 1 minuto para posteriormente añadir el estabilizador y un agente decolorador para eliminar el cristal violeta sobrante sobre la muestra.

5. Resultados y discusión

5.1. Estudio 1: Paciente numero 1: Mujer caucásica, 53 años. Explante abdominal

En este estudio se lesionaron los explantes de piel bien por corte o bien por abrasión con ácido clorhídrico. Tras la lesión, los explantes se mantuvieron en cultivo siete días más y se analizó la viabilidad del tejido (Resazurina) y su estudio histológico.

5.1.1 ANÁLISIS VIABILIDAD Y CAPACIDAD METABÓLICA

Los valores del ensayo de toxicidad de Resazurina están calculados considerando el Grupo Control Sano (los explantes de piel sanos sin tratar ni irradiar) como 100 % de concentración de resazurina.

La Figura 1 muestra el porcentaje de Resazurina respecto al grupo Control Sano a lo largo de la duración del estudio (7 días) en lesión por corte. Los resultados indicaron una mejor recuperación del estado metabólico de la piel en explantes lesionados y tratados con la composición C que en los explantes lesionados sin tratar. Así mismo a
5 partir del día 4 se observó una actividad metabólica por encima de los valores control.

La Figura 2 muestra el porcentaje de Resazurina respecto al grupo Control Sano a lo largo de la duración del estudio (7 días) en quemadura química. Los resultados observados en explantes lesionados por abrasión química indicaron una mejora de la actividad metabólica y salud de la piel mayor en explantes lesionados y tratados con la
10 composición C con respecto a los explantes lesionados sin tratar. Una vez calculada el área bajo la curva, se pudo comprobar, además, que la velocidad de recuperación de los explantes lesionados mediante quemadura química fue tres veces más alta cuando fue incubada con la composición C.

15

Los resultados tanto en lesión por corte como por abrasión química indican que la composición C tiene capacidad reparadora y además mejora la actividad metabólica de la piel.

20 5.1.3. ESTUDIO HISTOLÓGICO

Las muestras de los diferentes grupos experimentales fueron fijadas y procesadas para su posterior tinción y estudio histológico. Fueron tomadas muestras tras 2 días, 4 días y 7 días de producirse las diferentes lesiones para poder llevar a cabo un
25 seguimiento completo de la evolución de los diferentes explantes. Se llevó a cabo la tinción de hematoxilina-eosina, para llevar a cabo un estudio morfológico del estado tisular de los explantes de piel.

En pieles lesionadas por corte la capacidad regenerativa quedó patente en el cierre de
30 la dermis, como se aprecia en la figura 3.

En pieles lesionadas por abrasión química la capacidad regenerativa quedo patente al mantener casi totalmente la estructura de la piel, sin presencia de edema intersticial y desestructuración de la dermis (ver figura 4).

35

En definitiva, la composición C presenta una actividad regenerativa muy alta en piel lesionada, apreciándose una actividad metabólica por encima de los explantes sanos, así como una regeneración en la estructura histológica. Adicionalmente la composición C en explantes con quemadura química mejora el estado metabólico y viabilidad de la piel hasta tres veces más rápido que sin tratamiento.

5.2. Estudio 2: Paciente numero 2: Mujer caucásica, 52 años. Explante abdominal

5.2.1. CONTAJE CELULAR PROCARIOTA EN MEDIO SALINO CON BAJA CARGA ORGÁNICA

En esta tarea se llevó a cabo la siembra de los diferentes microorganismos a estudio en un medio salino con baja carga orgánica en presencia y ausencia de la composición C. Se realizó un contejo celular 2 veces cada 24 horas en un total de 48 horas de estudio.

La figura 5 describe la viabilidad celular de *Staphylococcus aureus* a lo largo de 48 horas en un medio salino en presencia o no del compuesto a estudio. La figura 6 muestra el contejo celular normalizado para este mismo microorganismo considerando el medio salino sin composición C como 100 % de la población bacteriana. Los resultados indican que los cultivos microbianos de *S. aureus* incubados con el compuesto a estudio presentaron un porcentaje de células menor que el cultivo de dicha comunidad bacteriana incubada en medio salino que no habían sido incubados con la composición C.

Las figuras 7 y 8 muestran la viabilidad de *P. acnes* a lo largo de 48 horas en medio salino en presencia o ausencia de la composición C. En los cultivos microbianos de *P. acnes* incubados con la composición C se observó un porcentaje de células menor que el cultivo de dicha comunidad bacteriana incubada en medio salino sin la composición.

Las figuras 9 y 10 muestran la viabilidad de *M. kristinae* a lo largo de 48 horas en medio salino en presencia o ausencia de la composición C. Los datos obtenidos en el contejo celular de *M. kristinae* indicaron que el compuesto favorecía dicha comunidad bacteriana.

Las figuras 11 y 12 muestran la viabilidad de *L. pentosus* a lo largo de 48 horas en medio salino en presencia o ausencia de la composición C. Los datos obtenidos en el conteo celular de *L. pentosus*, al igual que lo observado en *M. kristinae* indicaron que el compuesto favorecía el crecimiento de dicho organismo.

5

En definitiva, los resultados muestran que la composición C presenta una clara actividad beneficiosa para reestablecer o mantener el equilibrio de la flora microbiana de la piel, apreciándose un incremento de las poblaciones microbianas beneficiosas para la superficie de la piel como *Micrococcus kristinae* y *Lactobacillus pentosus* mientras que microorganismos potencialmente patógenos como *Staphylococcus aureus* o *Propionibacterium acnes* se ven afectados negativamente por la presencia de la composición.

10

5.2.2. TINCIÓN GRAM *IN SITU* SOBRE LA EPIDERMIS DE LOS DIFERENTES EXPLANTES DE PIEL

15

En este estudio se incubaron los diferentes microorganismos sobre la epidermis de los explantes de piel humanos durante 48 horas para posteriormente llevar a cabo una tinción Gram *in situ* sobre la epidermis de los diferentes grupos experimentales. Los resultados se muestran en las figuras 13-16.

20

Los resultados en explantes de piel humana corroboraron los resultados obtenidos en medio salino. Así, se confirmó un aumento de las comunidades beneficiosas, *M. kristinae* y *L. pentosus*, sobre los explantes en presencia del compuesto a estudio, mientras que comunidades potencialmente patógenas como *S. aureus* y *P. acnes* presentaron unas disminuciones considerables en presencia de la composición.

25

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:
de 0,001 a 0,1 % (p/p) de ácido hialurónico de elevado peso molecular o sus sales
5 farmacéutica o cosméticamente aceptables,
de 0,01 a 5 % (p/p) de inulina, y
de 0,01 a 5 % (p/p) de alfa-glucano oligosacárido.
2. La composición según la reivindicación 1 que comprende:
10 de 0,005 a 0,05 % (p/p) de ácido hialurónico de elevado peso molecular o sus sales
farmacéutica o cosméticamente aceptables,
de 0,05 a 1 % (p/p) de inulina, y
de 0,05 a 1 % (p/p) de alfa-glucano oligosacárido.
- 15 3. La composición según la reivindicación 2 que comprende:
0.01 % (p/p) de ácido hialurónico de elevado peso molecular o sus sales farmacéutica
o cosméticamente aceptables,
0.4 % (p/p) de inulina, y
0.1 % (p/p) de alfa-glucano oligosacárido.
20
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que contiene
hialuronato sódico o potásico de elevado peso molecular.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que es una
25 composición tópica y comprende además vehículos y/o excipientes tópicamente
aceptables.
6. La composición según la reivindicación 5 que contiene:
Aceites, ceras y/o grasas hasta 30%;
30 Siliconas hasta 20%;
Humectantes hasta 20%;
Etanol hasta 10%;
Otros ingredientes activos hasta 10%;
Agentes de carga hasta 5%;
35 Filtros ultravioleta hasta 5%;

Emulsificantes y/o surfactantes hasta 5%;
Conservantes y/o antimicrobianos hasta 2%;
Colorantes hasta 2%;
Perfume hasta 1%; y

5 Agua hasta alcanzar 100%

7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 4-6 que es un gel, una crema, una emulsión, una loción, una pomada, un parche de poliuretano, un parche de silicona o una solución.

10

8. Uso de la composición definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para la preparación de una composición tópica para el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas de pieles especiales seleccionadas del grupo que consiste en pieles con exceso de grasa e imperfecciones, pieles sensibles hiper-reactivas y pieles
15 excesivamente secas o descamadas.

9. Uso según la reivindicación 8 donde las afecciones cutáneas se caracterizan porque en ellas subyace una disrupción de la función barrera de la piel.

20 10. Uso según la reivindicación 9, donde las afecciones cutáneas se seleccionan del grupo que consiste en dermatitis atópica, dermatitis seborreica, acné, hipersensibilidad cutánea, rosácea, psoriasis, xerosis, eczema, eritrosis facial, y cuperosis facial.

25 11. Uso según la reivindicación 10, donde la afección cutánea se selecciona de dermatitis atópica y acné.

12. Uso según la reivindicación 9 donde el tratamiento comprende reparar la función de barrera cutánea y reestablecer el equilibrio de la flora cutánea.

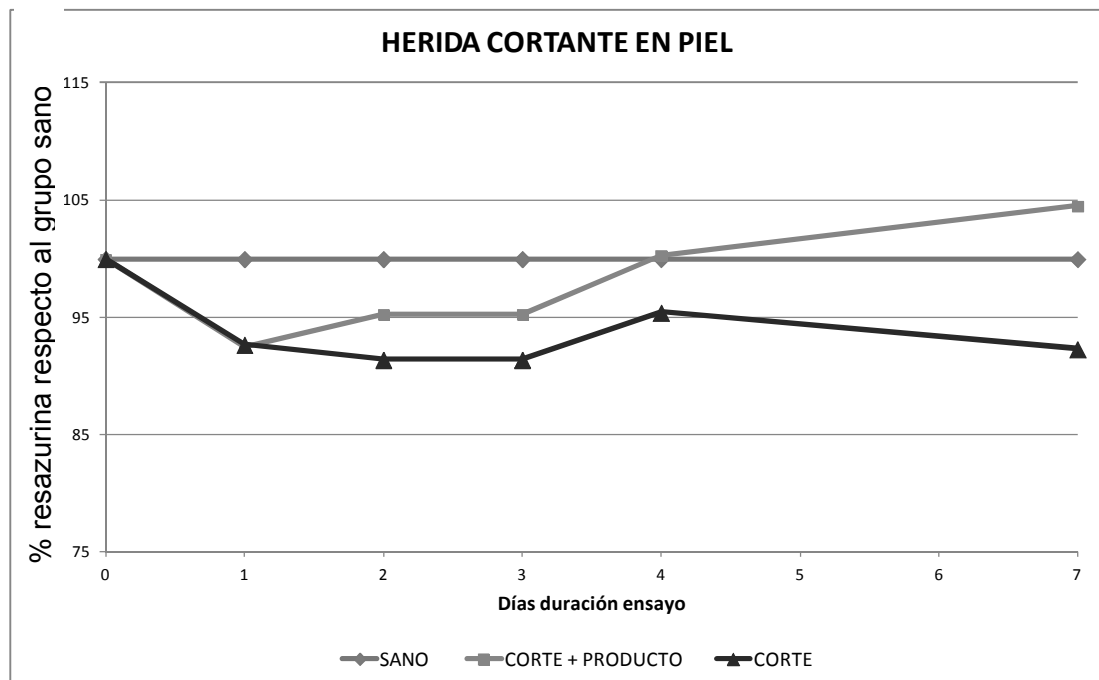


Figura 1

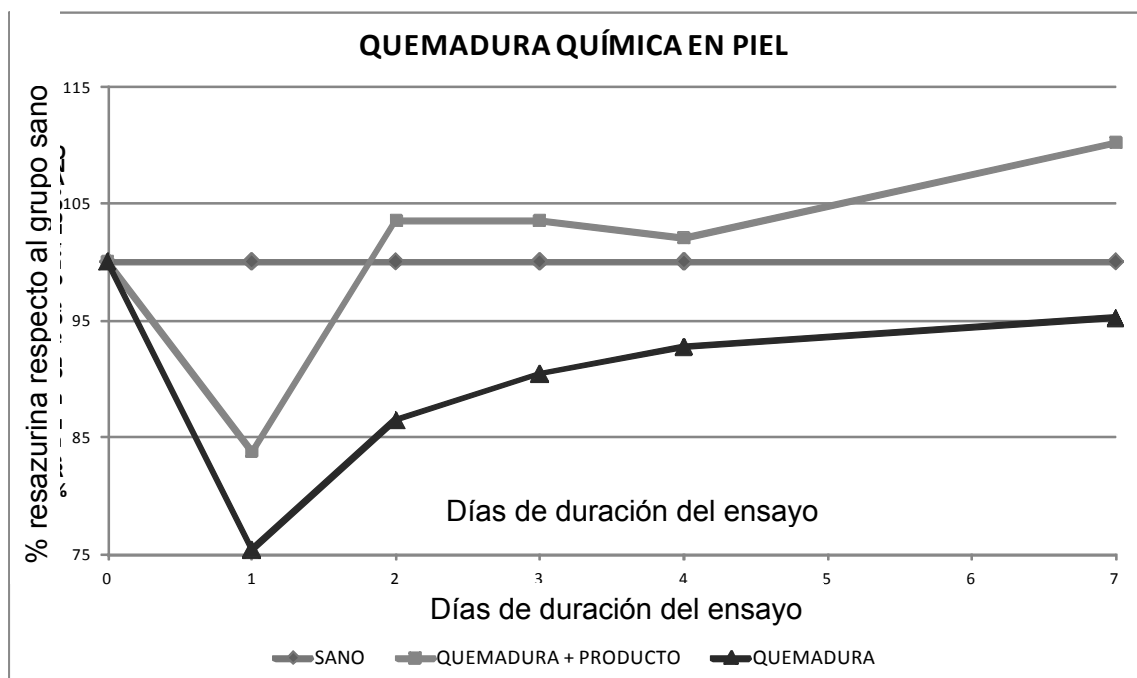


Figura 2

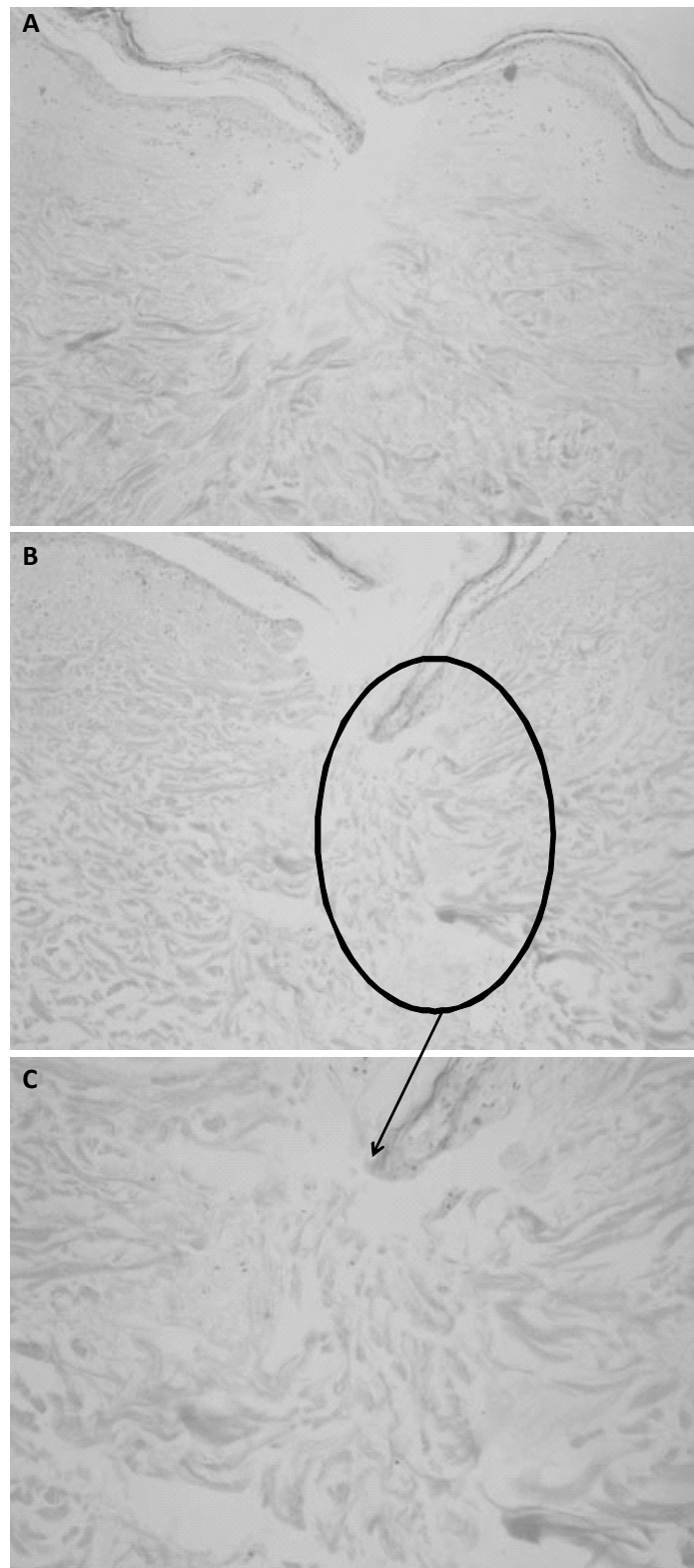


Figura 3

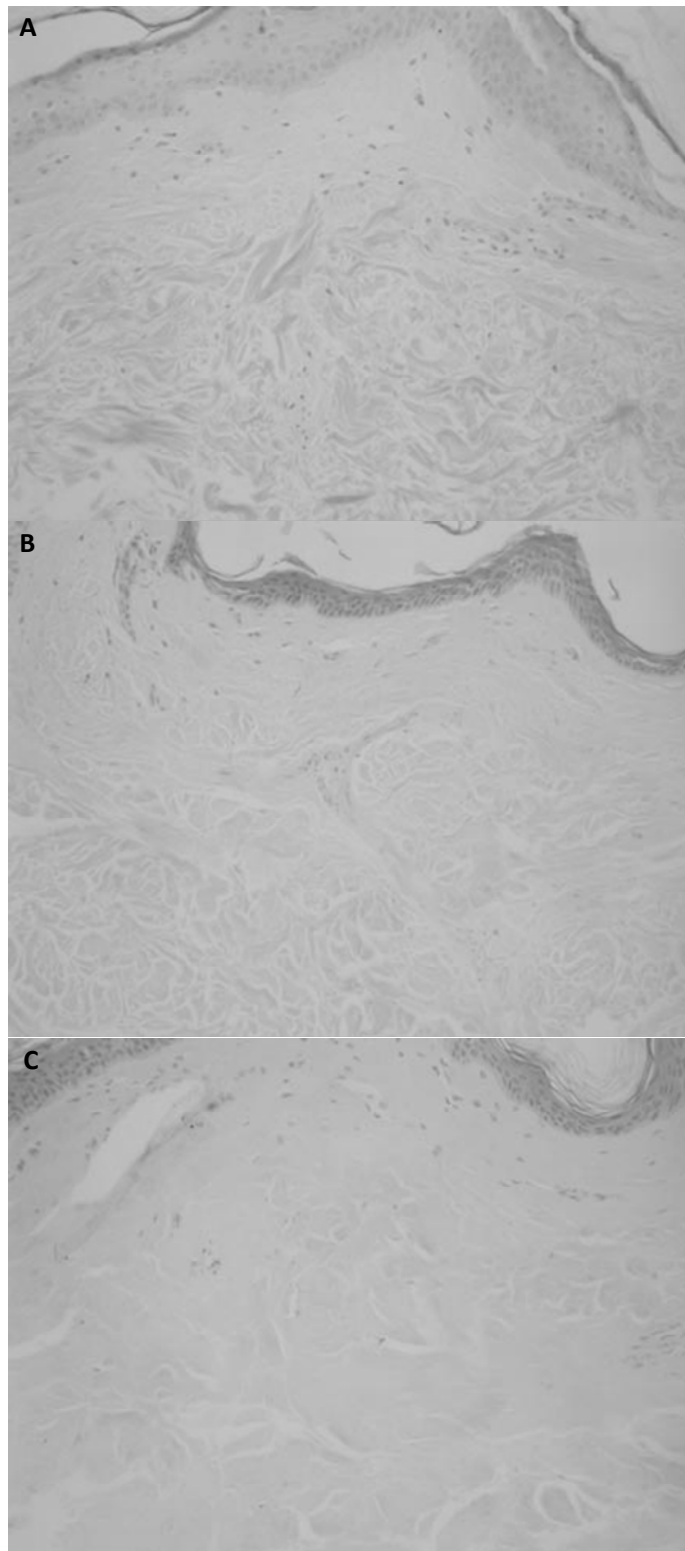


Figura 4

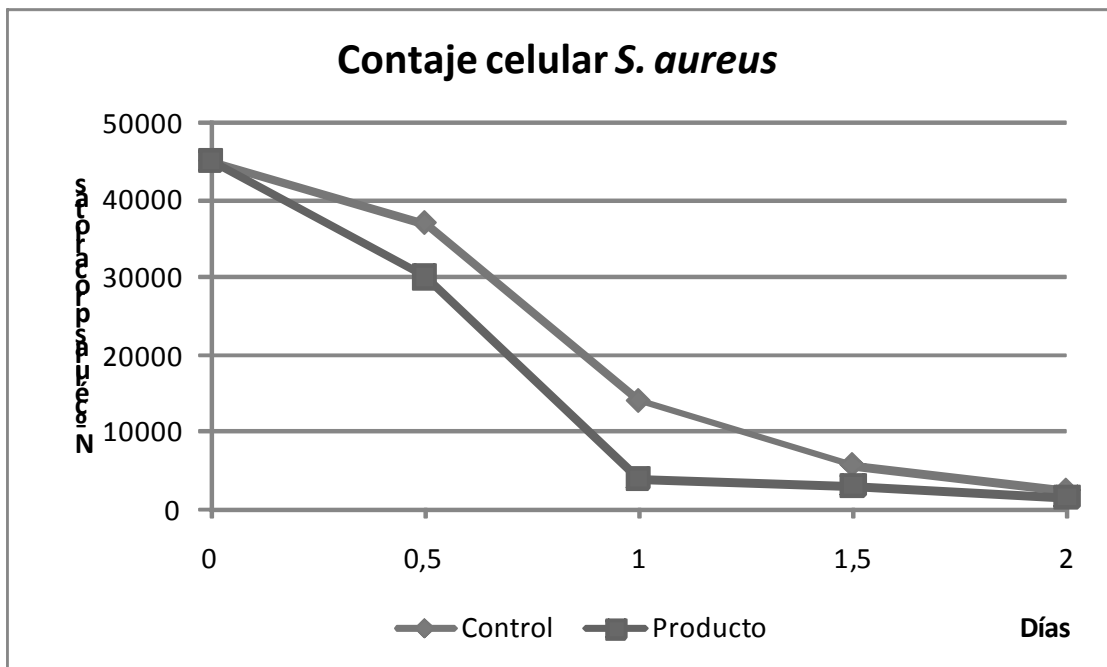


Figura 5

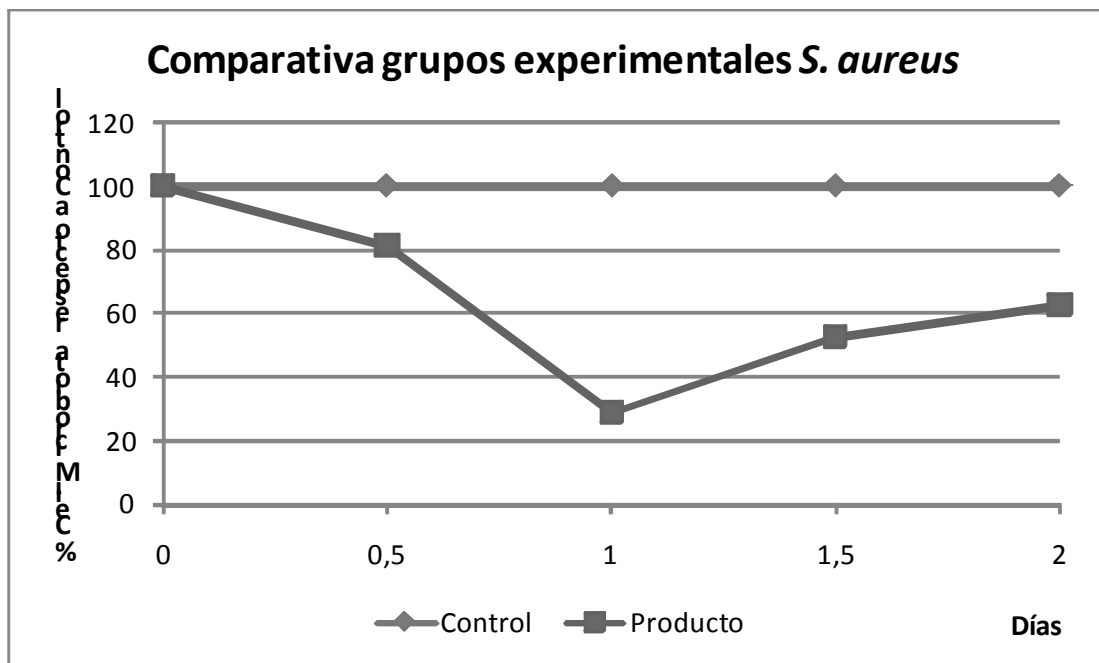


Figura 6

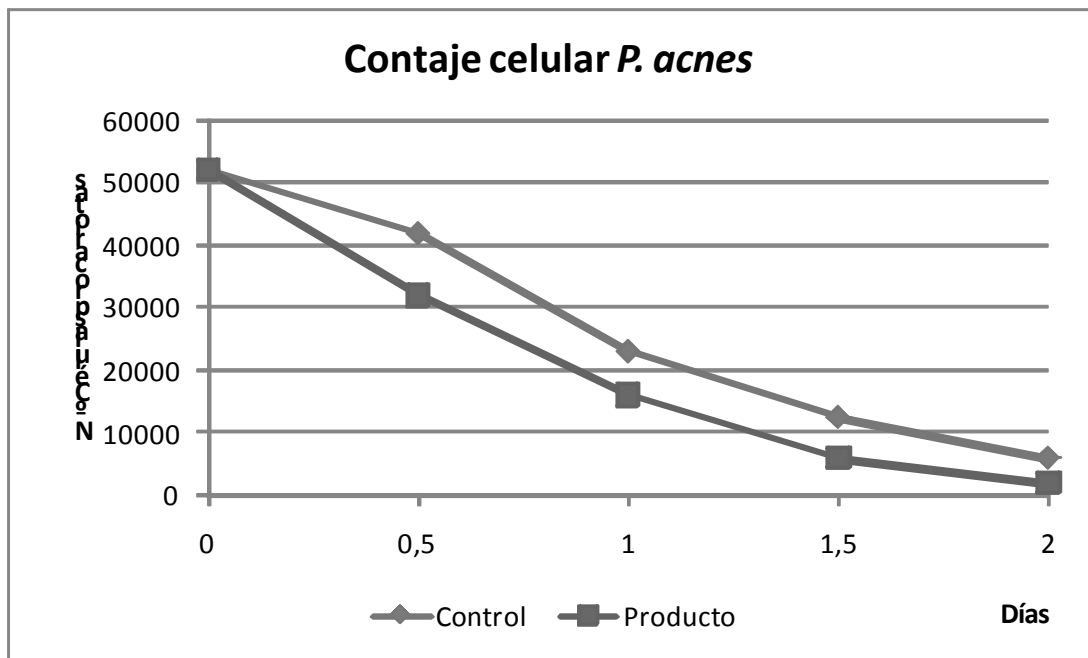


Figura 7

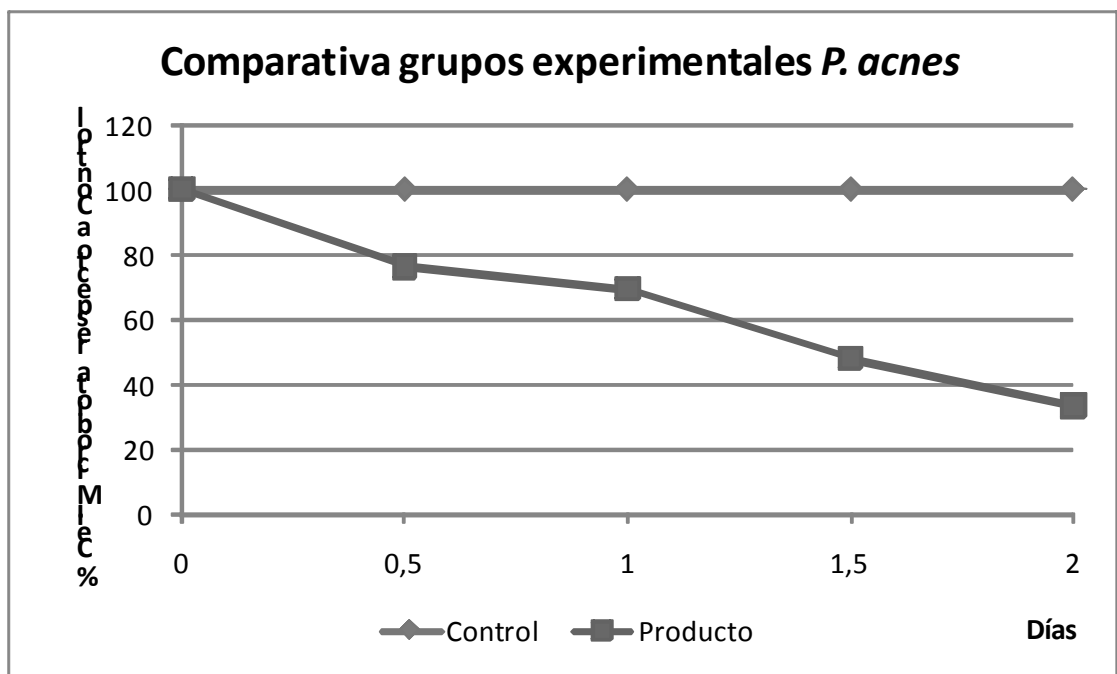


Figura 8

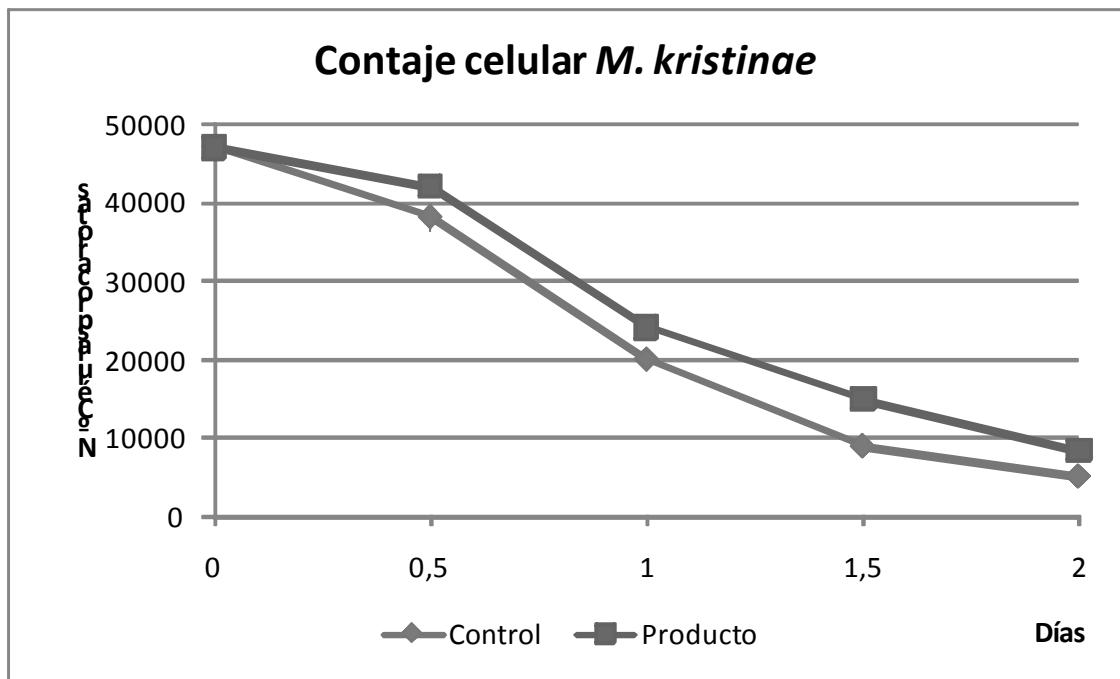


Figura 9

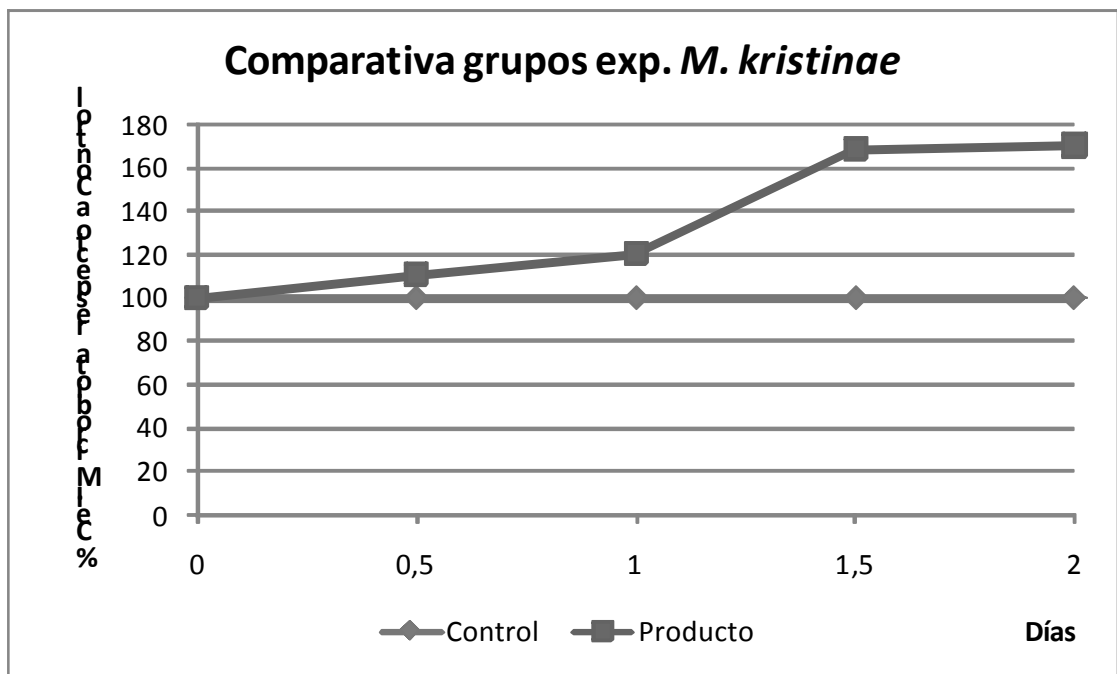


Figura 10

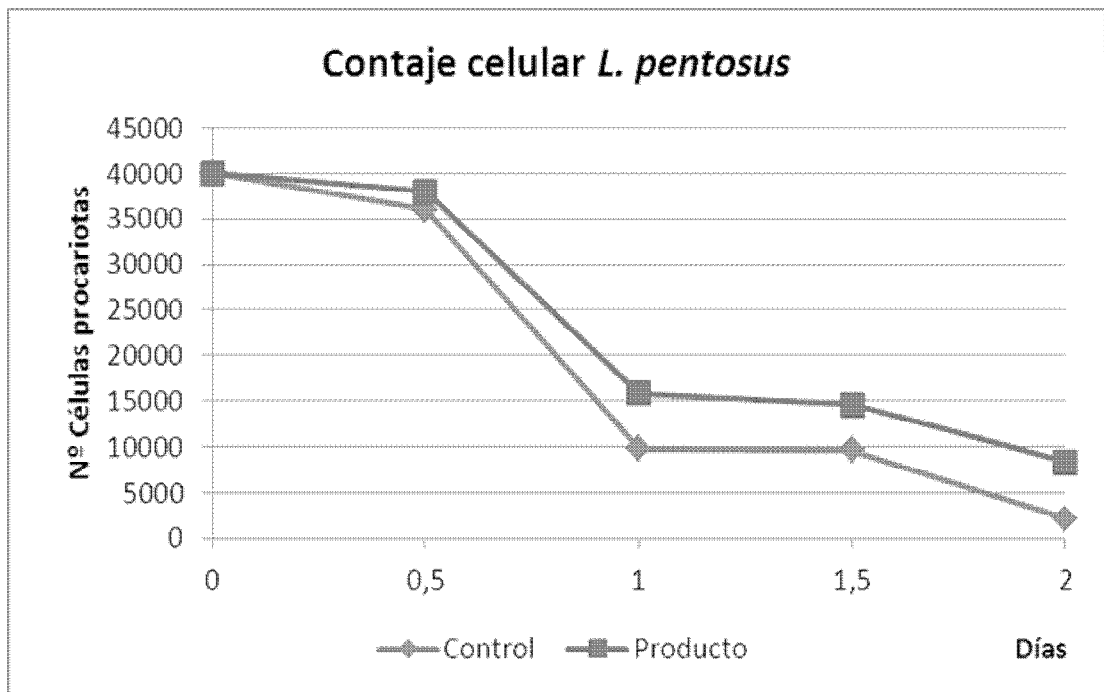


Figura 11

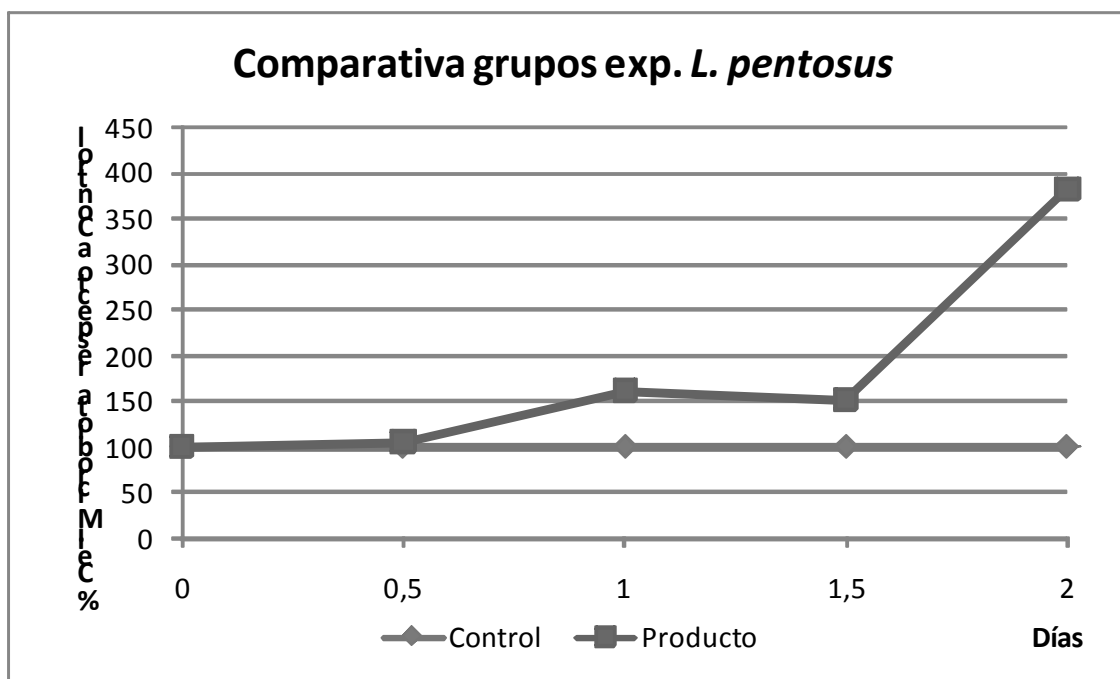


Figura 12

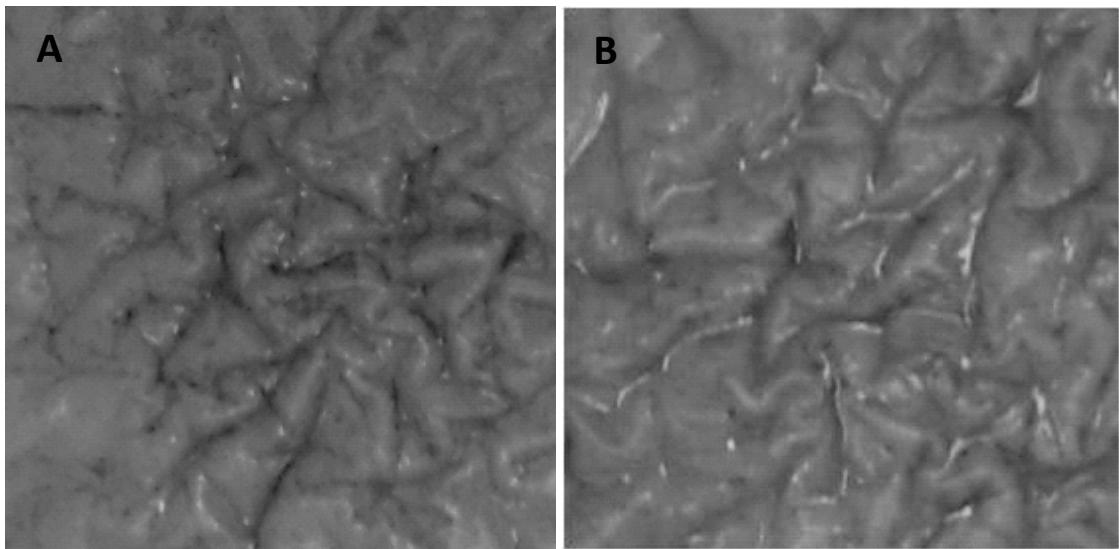


Figura 13

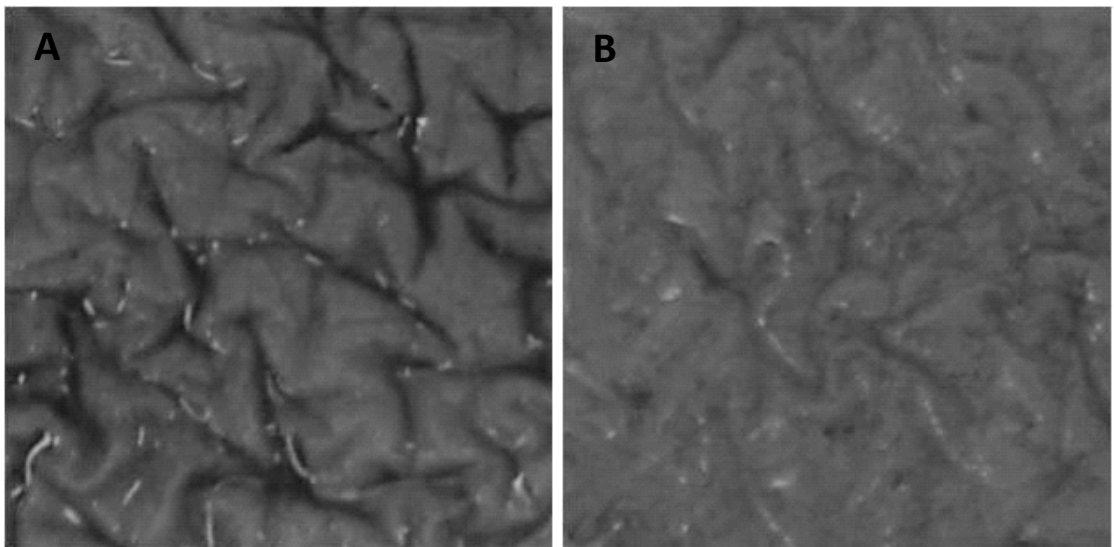


Figura 14

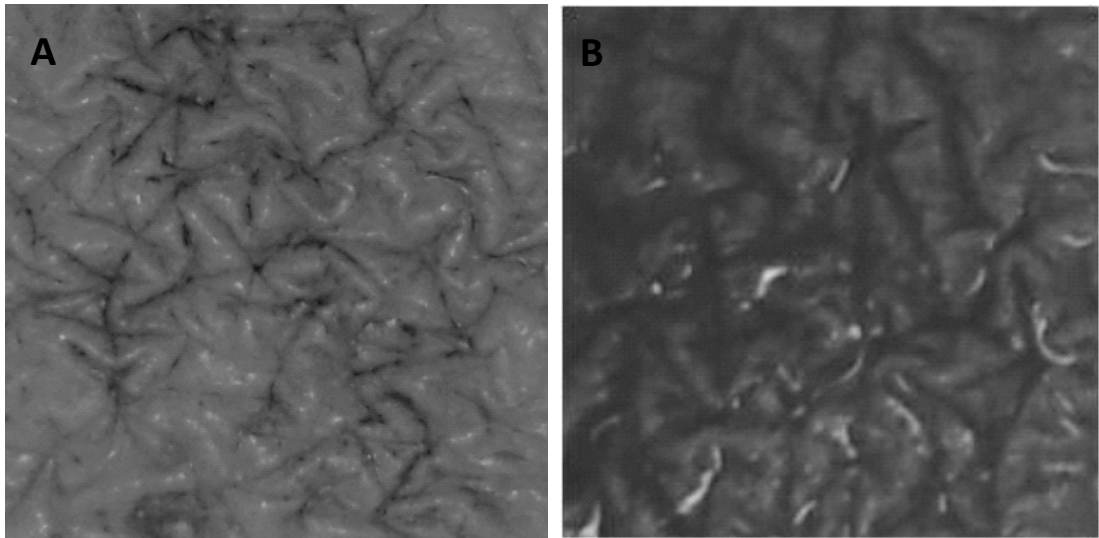


Figura 15

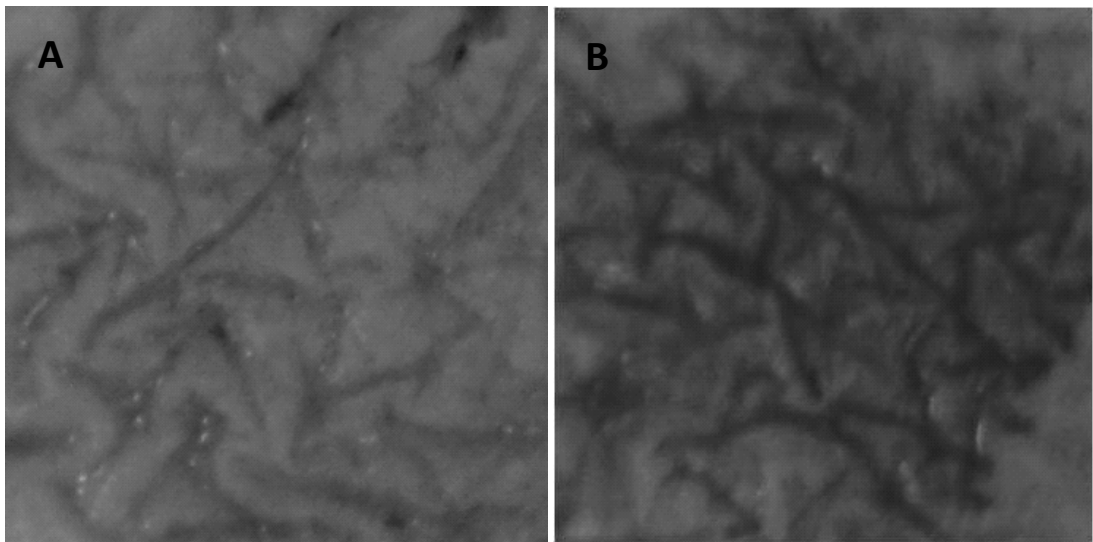


Figura 16



- ②① N.º solicitud: 201630505
②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.04.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	GB 2472379 A (OSKIA SKINCARE LTD) 09/02/2011, Página 3, líneas 1-14; ejemplos 1, 3.	1-12
A	US 2010074851 A1 (DUBOIS JACQUES et al.) 25/03/2010, Párrafos [0001], [0030].	1-12
A	FR 3009962 A1 (HERASENS LAB) 06/03/2015, Página 4, líneas 4-7; página 5, línea 22 – página 13, línea 10.	1-12
A	CN 103520082 A (SHENZHEN GENE BIOLOG TECHNOLOGY CO LTD) 22/01/2014, (resumen) [en línea] [Recuperado el 24.11.2016]. Recuperado de: EPO WPI Database; DW 201430, nº acceso 2014-E96896.	1-12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.11.2016

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/728 (2006.01)

A61K31/733 (2006.01)

A61K31/716 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.11.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-12	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-12	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	GB 2472379 A (OSKIA SKINCARE LTD)	09.02.2011
D02	US 2010074851 A1 (DUBOIS JACQUES et al.)	25.03.2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición que comprende: ácido hialurónico de elevado peso molecular o sus sales farmacéutica o cosméticamente aceptables (0.001-0.1%), inulina (0.01-5%) y alfa-glucano oligosacárido (0.01-5%); así como a su uso tópico para el tratamiento y/o prevención de afecciones cutáneas.

El documento D01 divulga composiciones cosméticas de aplicación tópica. En los ejemplos 1 y 3 se describen dos composiciones que comprenden hialuronato sódico (0.02-1% p/v) y Biolin (0.02-1% p/v). El prebiótico Biolin es una mezcla que contiene al menos 60% de inulina y entre 5-20% de alfa-glucano oligosacárido; actúa como un prebiótico cosmético favoreciendo el crecimiento de la flora beneficiosa de la piel y dificultando el crecimiento de organismos perjudiciales, entre los que se cita *Propionibacterium acnes*, causante del acné (página 3, líneas 1-14). En el documento no se menciona el peso molecular del ácido hialurónico.

La diferencia entre D01 y la reivindicación 1 de la solicitud radica en la utilización de ácido hialurónico de elevado peso molecular. Sin embargo, en el estado de la técnica es conocido el empleo de ácido hialurónico de elevado peso molecular en composiciones de uso tópico. Así, el documento D02 divulga una composición para administración tópica que comprende ácido hialurónico y poliaminas. En el párrafo [0030] se menciona que el empleo de ácido hialurónico de peso molecular entre 20KDa y 3000KDa proporciona un perfil de penetración mejorado a la composición.

Respecto a la incorporación de determinados excipientes a la composición de la invención (reivindicación 6), se considera que se encuentra dentro de la práctica habitual del experto en la materia, de cara a obtener el tipo de formulación deseada según la región de la piel donde se va a aplicar la composición.

Por tanto, a la vista de los documentos citados, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-12 de la solicitud, es nueva pero no implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).